GEWEBEKLEBER IN DER KNOCHENCHIRURGIE

Experimentelle Untersuchungen über die Einheilung eingeleimter Fragmente an der Kaninchentibia

Gerhard Buess

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546016_0072

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. Dr. R. Zenker

GEWEBEKLEBER IN DER KNOCHENCHIRURGIE
EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE EINHEILUNG EINGELEIMTER FRAGMENTE AN DER KANINCHENTIBIA

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt
von
Gerhard Buess
aus
München
1972

Gedruckt mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Privatdozent Dr. R. Bedacht

Mitberichterstatter: Professor Dr. Dr. R. Zenker

Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Dezember 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS– UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Einleitung 1

Theoretischer Teil

I. Die Bedeutung der Gewebekleber für die Chirurgie 3

1. Anwendung von Acrylatklebern in der Chirurgie 3
2. Butyl-Cyanoacrylat als Gewebekleber 5
3. Der Gelatine-Resorcin-Aldehyd-Kleber 10
4. Vergleichende Untersuchungen 14

II. Leimsubstanzen in der Knochenchirurgie 14

1. Ostamer 15
2. Palacos 16
3. Araldit 17
4. Cyanoacrylate in der Knochenchirurgie 17

III. Anatomie und Physiologie des Knochens 20

1. Die Knochenzellen 20
2. Das Kollagen 21
3. Die Grundsubstanz 23
4. Das Knochenmineral 23
5. Der Ablauf der Kristallisation 24
6. Der Aufbau des lamellären Knochens 25
7. Der Stoffwechsel des Knochens 26

IV. Die sekundäre Knochenbruchheilung 27

1. Der Frakturkallus 27
2. Der Einfluß von Vaskularisation und Ruhigstellung 29
3. Nekrose und Umbau der Frakturenden 30

V. Die primäre Knochenbruchheilung 31

1. Die stabile Osteosynthese 31
2. Kontaktheilung und Spaltheilung 32

VI. Das autologe Knochentransplantat 34

Experimenteller Teil

I. Materialien und Methoden 36

1. Das operative Vorgehen 36
2. Die Auswertung 37
3. Die angewendeten Leimsubstanzen 37

II. Ergebnisse der Experimente 41

1. Gelatine-Resorcin-Aldehyd als Knochenkleber 41
2. Butyl-Cyanoacrylat als Knochenkleber 45
3. Glutin als Knochenkleber 52

Diskussion 57

Zusammenfassung 66

Literaturverzeichnis 67

Lebenslauf 74

EINLEITUNG

Frakturen gehören zu den häufigsten Verletzungen, mit denen sich der Chirurg zu beschäftigen hat, und viele Patienten sind, obwohl organisch vollkommen gesund, durch eine Fraktur für lange Zeit ans Krankenbett gefesselt.

Wird ihre Fraktur nach konservativen Richtlinien mit Gips oder Extension versorgt, sind die benachbarten Gelenke für lange Zeit stillgelegt. Demgegenüber stellen die neuen Osteosyntheseverfahren einen gewissen Fortschritt dar. Frakturen, deren Adaptation bisher nicht möglich war, können in gute Stellung gebracht werden und eine Übungsstabilität wird früh erreicht.

Diese Methode hat aber leider auch ihre Nachteile. Sie ist mit einem hohen apparativen Aufwand verbunden, und ihre Anwendung erfordert ein hohes Maß an manueller Geschicklichkeit. Zur Stabilisierung der Fragmente wird ein Fremdkörper entweder in die Knochenhöhle eingeschlagen, oder in Form einer Schienung am Knochen angebracht. Durch die dafür notwendigen Bohrungen wird der Knochen zusätzlich geschädigt, und in vielen Fällen wird außerdem das Periost verletzt. Nach einer gewissen Zeit ist ein zweiter Klinikaufenthalt erforderlich, um das Osteosynthesematerial wieder zu entfernen.

Der alte Traum der Chirurgen, den Knochen zu leimen, ist deshalb noch immer aktuell. So wie die Schienung eines zerbrochenen Stuhlbeines mit einer Latte nur ein Notbehelf ist,

endgültige Form und Festigkeit jedoch erst durch das Leimen erreicht wird, sollte auch bei einer Fraktur vorgegangen werden können. Erstaunlich ist in diesem Zusammenhang, daß der Schreiner immer noch aus Knochen gewonnenen Leim verwendet.

Mit den Gewebeklebern, die bis heute auf dem Markt sind, kann noch keine ausreichende Stabilität erreicht werden, um einen frakturierten Knochen wieder vereinigen zu können. Auch wenn bei der operativen Versorgung die Fraktur selbst mit den bisherigen Methoden wieder stabilisiert werden kann, bereitet es oft Schwierigkeiten, die einzelnen Fragmente wieder richtig zu adaptieren.

Es ist durchaus denkbar, daß die mit Leimsubstanzen erzielte Festigkeit zwar nicht ausreicht, eine adaptierte Fraktur in der richtigen Position zu halten, aber trotzdem genügt, um Knochenfragmente in der richtigen topographischen Lage zu halten.

Das Ziel dieser Arbeit ist, zu prüfen, ob es eine Leimsubstanz gibt, die in der Lage ist, ein Knochenfragment, das keiner besonderen mechanischen Belastung unterliegt, wieder in seine angestammte knöcherne Umgebung einzufügen.

Verwendet wurden für diese Aufgabe zwei bereits erprobte Gewebekleber, nämlich Butyl-Cyanoacrylat und Gelatine-Resorcin-Aldehyd-Kleber. Außerdem prüften wir einen neuentwickelten Glutinkleber.

THEORETISCHER TEIL

1. Die Bedeutung der Gewebekleber für die Chirurgie

YOUNG und MEDOWAR haben 1940 erstmals einen "biologischen Klebestoff" verwendet. Mit adhäsiven Fibrinsubstanzen klebten sie periphere Nerven. SELVERSTONE und RONIS verwendeten erstmals synthetische Klebstoffe (1958). Sie führten externe Wandverstärkungen bei intrakraniellen Aneurysmen durch.

COOVER et al entdeckten 1959 die Acrylatkleber. Bei der Untersuchung von Äthyl-2-Cyanoacrylat verklebten die Prismen des verwendeten Refraktometers. Dieser Vorgang beruhte auf einer Polymerisation der hochgereinigten Acrylat-Monomeren.

1. Anwendung von Acrylatklebern in der Chirurgie

Alle Cyanoacrylate zeigen prinzipiell denselben Aufbau. Die Vereinigung der Monomeren erfolgt über einen anionischen Polymerisationsablauf. Bei Anwesenheit eines Anions wird die labile Doppelbindung des Monomers aufgespalten und dadurch die Polymerisation eingeleitet.

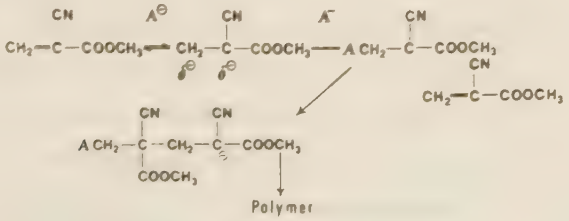


Abb. 1: Der Polymerisationsmechanismus der Cyanoacrylate

Schon die im Wasser vorkommenden Hydroxylionen reichen aus, diesen Vorgang einzuleiten. Im Gewebe kommen außerdem Verbindungen mit freien Elektronenpaaren vor. Durch diese wird eine rasche, exotherm verlaufende Polymerisation ausgelöst (HEISS). Die Abbildung 1 zeigt diesen Reaktionsablauf am Beispiel des Methyl-Cyanoacrylates. Während der Erhärtung des Klebstoffes entsteht eine feste Verbindung mit dem Gewebe. Diese beruht auf molekularer und elektrostatischer Adhäsion sowie einer mechanischen Verzahnung mit den Unregelmäßigkeiten der Gewebeoberfläche.

Für die Applikation gilt: so wenig Klebstoff wie möglich soll auf eine Seite der zu vereinigenden Flächen aufgetragen werden. Die vorhandene Flüssigkeit muß vorher abgetupft werden

Das erste in größerem Maße in der Chirurgie verwendete Cyanoacrylat war das Eastman 910 genannte Methyl-2-Cyanoacrylat. Es fand auf fast allen Gebieten der Chirurgie Anwendung, zum Beispiel 1964 bei der Herztransplantation, die die Arbeitsgruppe von De Bakey durchführte (LICK).

Experimentell chirurgische Untersuchungen zeigten jedoch unerwünschte Reaktionen. Die histologischen Veränderungen, die infolge einer subkutanen Injektion von Methyl-2-Cyanoacrylatmonomer auftreten, wurden von WOODWARD et al untersucht. Nach sechs Stunden zeigten sich Koagulationsnekrosen im Panniculus und angrenzender Muskulatur. Nach drei Tagen war das Polymer und das angrenzende nekrotische Material von zahlreichen Eosinophilen und Neutrophilen umgeben. Nach 63 Tagen gab eine Kap-

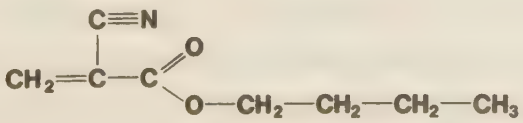
sel aus Granulationsgewebe das Polymer und die angrenzenden Zelltrümmer. Das Polymer war immer von nekrotischem Material umgeben und grenzte nie an lebendes Gewebe.

Auch HEISS stellte bei der Untersuchung der lokalen Histotoxizität des Methyl-2-Cyanoacrylates die Entstehung lokaler Nekrosesäume und eine deutliche Entzündungsreaktion fest. Das Bestreichen von Arterien mit dem Methylkleber führte zu Medianekrosen und zu Verkalkungen im gesamten Bereich der Schädigung (GOTTLOB und BLÜMEL).

Auf der Suche nach besser verträglichen Klebern wurde bereits seit 1962 mit höhermolekularen Cyanoacrylaten experimentiert. Bei diesen Klebern ist die Konzentration der Cyanogruppen im Verhältnis zur Leimmenge geringer. Diese Substanzen zeigen eine bessere Gewebeverträglichkeit. Mit höherer Kettenlänge nimmt die Elastizität zu, aber die mechanische Reissfestigkeit wird geringer. Die besten Ergebnisse zeigte der Butylcyanoacrylatkleber.

2. Butylcyanoacrylat als Gewebekleber

Dieser Kleber gelangte in Deutschland erstmals zur medizinischen Anwendung. Er wird von der Industrie unter der Bezeichnung Histoacryl steril und gebrauchsfertig verpackt angeboten. Er hat folgende Strukturformel:



Seine physikalischen Daten sind: Dichte 1,01, Schmp. -15°, Sdp. 81°/2 Torr, Flammpunkt 85°, Viskosität 4,3 cp. Als Behältermaterial eignet sich nur Hochdruckpolyäthylen, die Keimfreiheit wird durch Vakuumdestillation bei etwa 240° erreicht. Dem Kleber sind ein Anthrachinonfarbstoff und geringe SO_2-Mengen zugesetzt (PIGISCH und GOTTLOB).

Nach HEISS beträgt die Aushärtezeit im Gewebe 7 Sekunden. Zunehmende SO_2-Konzentration verzögert den Beginn der Polymerisation. Einen weiteren Einfluß auf die Klebefähigkeit hat die Dauer und die Temperatur der Lagerung. Bei einer Lagerungstemperatur von 60° ist nach HEISS bereits nach einem Tag die Polymerisation so weit fortgeschritten, daß der kritische Wert der Klebekraft überschritten ist. Bei Aufbewahrung im Kühlschrank ist dieser Wert erst nach sechs Monaten erreicht. Die Anwendbarkeit des Butylklebers wurde hauptsächlich von HEISS untersucht. Er hat die Anwendbarkeit dieses Klebers auf fast sämtlichen Gebieten der Chirurgie in zahlreichen Veröffentlichungen beschrieben.

Die Gewebeverträglichkeit des Butylklebers wurde von STICKL und MUNZ in Gewebekulturen getestet. Sie war besser als die Verträglichkeit des Methylklebers und die der Kleber mit höhermolekularen Kohlenwasserstoffketten. Bakteriologische Untersuchungen führte LINZENMAYER durch. Wie aufgrund der starken Erhitzung bei der Herstellung zu erwarten war, zeigte sich keinerlei bakteriologisches Wachstum. Wurde die Substanz auf infizierte Agarplatten aufgebracht, bildeten sich breite Hemmzonen wie nach der Beimpfung mit Chloramphenikol. Im gleichen

Versuch zeigte der Methylkleber noch etwas breitere Hemmzonen. Es ist allerdings möglich, daß Pilze und Sporen, die in das Polymer eingeschlossen werden, überleben und nach der Resorption des Klebstoffes freigesetzt werden.

Der Abbau der Cyanoacrylate wird in der Literatur verschieden gedeutet. HEISS vermutet eine Spaltung durch Esterasen zu Poly-L-Cyanoacrylsäure und Butanol. Ein weiterer Abbau durch Verseifung, Decarboxylierung und anschließenden Glutarsäureabbau ist denkbar. Nach PANI et al entsteht beim Abbau wahrscheinlich Formaldehyd und Cyanoacetat. Der Abbau des Butylklebers erfolgt wesentlich langsamer als der des Methylklebers. Experimentelle Untersuchungen von PANI et al mit C14-Monomer an Ratten zeigten einen exponentiellen Abfall der Radioaktivität. Nach 154 Tagen betrug diese beim Butylkleber noch 91,7%, beim Methylkleber nur 6,6%. Diese geringe Abbaugeschwindigkeit könnte eine Ursache für die geringere Gewebstoxizität des Butylklebers sein. Die Ausscheidung der Abbauprodukte erfolgt hauptsächlich über den Stuhl und nur zum kleineren Teil über den Urin.

PIGISCH und GOTTLOB sahen drei Wochen nach der Anwendung des Butylklebers makroskopisch noch eine Blaufärbung. Nach drei Monaten waren mikroskopisch noch mit Klebstoff gefüllte Lakunen zu sehen, die von Riesenzellen umgeben waren. Gelegentlich deutete Doppelbrechung auf intrazelluläre Klebstoffdepots hin. MATSUMOTO et al fanden im Operationsgebiet noch nach 18 Monaten Polymerfragmente.

Die Festigkeit der mit Butylkleber vereinigten Substanzen ist sehr unterschiedlich. BROWNSTEIN et al haben die verschiedensten Materialien getestet. Metalle, Delrin und Nylon zeigten eine Festigkeit von weit über 800 g/cm^2. Teflon lag unter 61,8, die Festigkeit der Haut betrug 213, die des Peritoneum 154, die des Intestinum 31,4 und die der Blutgefäße 146 g/cm^2. Diese Werte ergaben sich, wenn dieselben Materialien miteinander verklebt wurden. Bemerkenswert ist, daß ein Teflon-Patch auf Gewebe geklebt eine Festigkeit von über 600 g/cm^2 zeigt.

Die Gewebstoxizität wurde meist vergleichend mit anderen Cyanoacrylaten untersucht. Die Ergebnisse waren deutlich besser als die des Methylklebers. Die Bestreichung der Arterien mit Klebstoff führte nur zu einem schmalen angrenzenden Nekrosestreifen, Verkalkungen waren nur sporadisch zu sehen (GOTTLOB und BLÜMEL). LEHMANN et al stellten bei der Umhüllung eines peripheren Nerven mit Monomer ebenfalls eine geringere Ausdehnung der Nekrosen als nach dem Methylkleber fest.

NOTHDURFT et al und OPPENHEIMER et al haben in Tierversuchen die Möglichkeit einer Krebsauslösung durch die Gewebekleber untersucht. Sie sind der Ansicht, daß nicht chemische Einflüsse, sondern physikalische Faktoren die Ursache für die häufig entstehenden Sarkome sind. Als physikalischer Faktor ist die impermeable Fremdkörperoberfläche entscheidend, nach MOHR und NOTHDURFT zusätzlich noch die Verweildauer des Implantates im Organismus. Beim Menschen wurde durch ein alloplastisches Transplantat allerdings noch nie ein lokales Krebswachstum ausgelöst. Dieser Unterschied gegenüber den Tierversuchen beruht auf der an-

deren Relation zwischen der Größe des Körpers und der eingebrachten Grenzfläche. Nach HEISS ist außerdem die Verweildauer durch die Resorption zu kurz.

Die Indikation für den Butylkleber wird in der Literatur unterschiedlich beurteilt. HEISS berichtete bereits 1968 von der Anwendung dieses Klebers in über 1000 Tierversuchen und über 626 Fälle der Anwendung am Menschen. Nach diesen Ergebnissen ist die Klebung an fast sämtlichen Geweben möglich.

Bei der Hautnaht empfielt HEISS zum Beispiel folgendes Vorgehen: Eine genaue Adaptation der Wundränder erreicht man am besten durch longitudinalen Zug mit Hilfe zweier Pinzetten. Dann wird der Kleber oberflächlich auf die Wundränder aufgestrichen. Innerhalb von 20 bis 40 Sekunden ergibt sich durch Polymerisation eine feste Verbindung, die sofort belastungsfähig ist.

Reißfestigkeitsprüfungen an geklebten Bauchhatincisionen an Ratten zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten zeigen, daß die Reißfestigkeit bei geklebten Wunden eher größer ist als bei genähten. HEISS meint auch, daß bei der Hautnaht bei sachgemäßer Anwendung Gewebeschäden kaum zu befürchten sind.

1971 gibt HEISS an, daß sich bei der Anwendung von Histoacryl im Körperinneren die Abdichtung insuffienzgefährdeter Anastomosen und die Blutstillung an parechymatösen Organen am besten bewährt hat. MATSUMOTO hebt in erster Linie die Hämostase an sonst fatal verlaufenden Blutungen der Leber hervor. Für den Nahtersatz gibt er an, daß zwar am Anfang

eine größere Festigkeit als bei der konservativen Naht erzielt wird, daß sie aber bereits nach 72 Stunden schwächer als diese ist.

Die Vitalmikroskopie zeigt, daß der Polymerfilm, der zwischen den vereinigten Geweben liegt, einen Mangel an Fibroblasten und Gefäßen an diesen Stellen zur Folge hat. Eine weitere Gefahr bedeutet die Möglichkeit der Entstehung von Thromben.

In den letzten Jahren wurden in Amerika neue Substanzen der Cyanoacrylat-Reihe entwickelt. Es handelt sich um Fluorsubstituenten des Propyl-Cyanoacrylates. Die Eigenschaften werden mit denen des Butyl-Cyanoacrylates verglichen, die Abbaugeschwindigkeit liegt zwischen der des Methyl- und des Butyl-Cyanoacrylates.

3. Der Gelatine-Resorcin-Aldehyd-Kleber

Dieser Klebstoff wurde 1965 von der Polymer Research Division des Batelle Memorial Institute in Columbus/Ohio entwickelt. BRAUNWALD und TATOOLES berichteten als erste über diesen neuen in der Literatur GRF genannten Kleber.
LEMPERLE, KÖHNLEIN und LINDENMAIER haben in Deutschland zum ersten Mal mit dieser Substanz gearbeitet. Sie verwendeten folgende Zusammensetzung: 45 Teile wasserfreie Gelatine, 15 Teile Resorcin und 40 Teile Wasser. Durch das Erhitzen im Wasserbad ergibt sich eine Lösung von honigartiger Konsistenz.

Gelatine ist ein reiner, farbloser Knochenleim, der beim Kochen von Kollagen gewonnen wird. Sein Molekulargewicht

liegt je nach Abbaugrad zwischen 30 000 und 120 000. Das Resorcin ist ein Phenolabkömmling, der in diesem Falle mit Formaldehyd zur Kondensation gebracht wird. Dabei entsteht unter Wasserabgabe ein festes Gitterwerk (Abb. 2), in das die Gelatine als Füllsubstanz eingelagert ist. Dadurch erhält der Kleber eine hartgummiähnliche Elastizität.

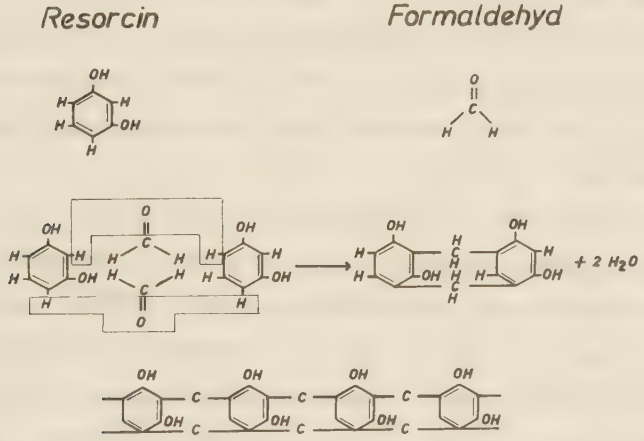


Abb. 2: Kondensation von Formaldehyd und Gelatine

Die verschiedenen Autoren haben mit unterschiedlicher Formaldehyd-Konzentration gearbeitet. Das Formaldehyd wird nach LEMPERLE et al zuerst auf die zu leimenden Flächen aufgebracht, danach muß sofort die auf 40° erwärmte Gelatine-Re-

sorcin-Lösung aufgestrichen werden, und die geklebten Flächen werden dann unter leichtem Druck etwa 1 Minute lang adaptiert.

Trockene Wundränder können auch im Schnellverfahren geklebt werden. Dazu werden 10 Teile einer auf pH 5 eingestellten Gelatine-Resorcin-Lösung schnell mit 1 Teil Formaldehyd vermischt. Diese Mischung muß sofort aufgetragen werden, da sie innerhalb 30 Sekunden abbindet. Weil bei dieser Methode der Formaldehyd nicht in direkten Kontakt mit dem Gewebe kommt, ergibt sich nur eine äußerst geringe Traumatisierung.

Aufgrund seiner zwei Komponenten Resorcin und Formaldehyd wirkt der GRF-Kleber bakterizid. Trotzdem sollte er vor seiner Anwendung am Menschen durch Elektronenbestrahlung sterilisiert werden.

Nach LEMPERLE et al wird GRF wie körpereigenes totes Gewebe phagozytiert und abtransportiert. Noch nach Wochen liegt ein Teil der GRF speichernden Makrophagen in der unmittelbaren Nähe der Wunde. Der Kle ber zeigt in der HE-Färbung schon nach drei Wochen einen braunen Farbton. Nach drei Monaten haben PIGISCH und GOTTLOB eine Aufsplitterung des Klebers beobachtet, der zu diesem Zeitpunkt vorwiegend in Makrophagen und Riesenzellen gespeichert wurde. Nach LEMPERLE schwankt die Dauer der Resorption, die durch histologische Untersuchung ermittelt wurde, je nach verwendeter Menge zwischen zwei Wochen und zwei Monaten. BRAUNWALD et al haben noch nach sechs Monaten Leim gefunden.

Über die Festigkeit der Leimung gibt es verschiedene Meinungen. BRAUNWALD et al haben Reißversuche mit geklebten Muskeln

gemacht und gefunden, daß die Festigkeitswerte alle höher lagen als die der gleichfalls getesteten Methyl-Cyanoacrylate und Isocyanate. Bei diesen Klebern riß der geklebte Muskel an der Grenzfläche zum Leim, während bei GRF der Muskel selbst zerrissen wurde. PIGISCH und GOTTLOB meinen aber, daß die Klebefähigkeit der Cyanoacrylate der des GRF deutlich überlegen ist.

BRAUNWALD et al untersuchten die histologischen Reaktionen auf GRF. Sie fanden eine frühe Invasion polymorphzelliger Leukozyten, die bald von einer chronischen Entzündungsreaktion abgelöst wurde. Hier waren in erster Linie kleine runde Zellen zu finden. Fremdkörperriesenzellen kamen nicht vor. Die zelluläre Reaktion ist ähnlich wie die auf Catgut. An der Grenzfläche zum Leim wurde oft eine mehrere Millimeter breite Zone mit Zellnekrosen gefunden. In einigen Fällen sah man den Versuch einer Einkapselung des Klebstoffes. In der Regel wurde er aber von einwachsendem fibroblastischem Gewebe durchdrungen.

Die Gewebstoxizität ist durch die beiden Komponenten Formaldehyd und Resorcin bedingt. Eine Reduktion des Formaldehydanteils vermindert die Gewebsirritierung, aber auch die Klebekraft. Ein zu hoher Formaldehydanteil macht Gewebsnekrosen, zuviel Gelatine-Resorcin führt zu Fremdkörperreaktion und Entzündung. Die einzelnen Gewebearten zeigen eine unterschiedliche Empfindlichkeit auf GRF. Die gut durchbluteten Organe wie Herz und Lunge sind unempfindlich. Eine problematische Gewebsirritierung ergab sich aber bei der Leimung von Blutgefäßen und Bronchien. Dabei scheinen besonders die elastischen Fasern und

der Knorpel geschädigt zu werden.

4. Vergleichende Untersuchungen von Butyl-Kleber und Gelatine-Resorcin-Formaldehyd-Kleber

MATSUMOTO et al untersuchten die hämostatische Wirkung. Nach Excisionen aus der Leber erzielten sie mit Histoacryl innerhalb von 20 Sekunden Hämostase. GRF benötigte eine Polymerisationszeit von mindestens fünf Minuten. Das GRF-Polymer war zwar elastischer, zeigte aber stärkere Gewebsreaktion.

PIGISCH und GOTTLOB haben die Mediaschäden an Arterien nach Bestreichung mit Kleber untersucht. GRF führt nach drei Wochen häufiger zu Verkalkung und Medianekrosen. Die leukozytäre Reaktion und die Ausbildung von Granulationsgewebe ist aber geringer. Nach drei Monaten zeigen sich dann jedoch annähernd gleiche Schädigungsgrade. Dies wäre durch die anfängliche Schädigung durch den Formaldehydanteil des GRF zu erklären, während das beim Abbau von Butyl-Kleber freiwerdende Formaldehyd erst später auftritt. HEISS meinte 1971, daß sich das GRF-System noch nicht genügend bewährt hat, um beim Menschen angewendet zu werden.

II. Leimsubstanzen in der Knochenchirurgie

HEDRI hat bereits 1932 in einem Kongressbericht über den Versuch einer Osteosynthese mit Knochenleim gesprochen. Nach Freilegung und Reposition hat er den flüssigen, Ossocol genannten Leim über die Fraktur gegossen. Drei bis vier Tage lang traten Schüttelfrost und hohes Fieber auf, eine starke Beschleunigung der Kallusbildung und der Knochenbildung konnte

röntgenologisch nachgewiesen werden. Bei Pseudarthrosen wurde durch Injektion von Leim in und um die Bruchenden eine Verknöcherung erzielt.

HERRMANN veröffentlichte 1961 seine Erfahrungen anhand zweier klinischer Fälle, an denen er 1956 eine Fraktur mit Kunststoffmanschette versorgt hatte. Er wertete die Ergebnisse als "ideale, funktionell entstandene Regeneration und zwingenden therapeutischen Erfolg". BÜRKLE DE LA CHAMP meinte dagegen, diese Ergebnisse wären so schlecht, daß auf diese Art der Frakturheilung verzichtet werden muß. Eine innere Schienung durch Ausgießen mit einem Epoxyharz führte BLOCH erstmals 1958 durch. Größere Anwendung in der Chirurgie fanden das erstmals von MANDARINO erprobte Ostamer und später das Palacos.

1. Ostamer

Das Ostamer ist ein polymerisiertes Diisocyanat, das auch Polyurethan bezeichnet wird. Zur Stabilisierung einer Fraktur wird nach Entfernung eines Knochenspanes das Monomer in die Markhöhle eingegossen. Durch CO_2-Entwicklung dehnt sich dann das Polymer etwa auf das Dreifache aus. Nach 20 bis 30 Minuten wird eine genügende Fixation erreicht, die Aushärtung erfolgt innerhalb 18 bis 24 Stunden. MANDARINO berichtete 1960 von sehr guten Ergebnissen sowohl im Tierbereich als auch bei der Anwendung an 60 klinischen Fällen. In der Histologie beobachtet er Osteoblasten, die in die Ostamerlakunen einwachsen und Knochenwachstum durch den Kunststoff hindurch.

Nach QUIGLEY ist keines dieser Ergebnisse bisher in der Literatur bestätigt worden. LEHMANN und JENNY, ZINGG sowie MACOOMB et al kommen übereinstimmend zu dem Ergebnis, daß Ostamer die Kallusbildung hemmt, kaum abgebaut wird, eine starke Fremdkörperwirkung hat und daß keine genügende Stabilisierung erreicht wird. In Amerika darf nach einer Vorschrift des Council of Drugs das Ostamer nur noch angewendet werden, wenn Amputation die einzige Alternative ist.

2. Palacos

Polymethacrylat wurde bereits 1954 von ROSENMAYER zur Deckung von Schädelfrakturen empfohlen. Durch das Mischen von Polymethacrylatpulver mit monomerem Methylacrylat entsteht in Gegenwart von Katalysatoren ein chemisch stabiles und außerordentlich hartes Endprodukt. Die auftretende Polymerisationswärme kann 90° übersteigen. Das bakterizid wirkende Monomer ist außerordentlich toxisch, während das Polymer vollkommen inert und atoxisch ist.

WILLENEGGER, SCHENK und BANDI fanden in histologischen Untersuchungen, daß sämtliche Buchten und Unebenheiten der Markhöhle von Palacos ausgefüllt werden. Bereits nach drei Wochen erfolgt vom Endost aus eine Regeneration der Grundlamellen. An der Grenze zum Palacos liegt dem Knochen ein feines Fibrinhäutchen auf.

Nach M. MÜLLER sollte das Palacos nur zur Verankerung von Endoprothesen in der Hüftchirurgie, zur Versorgung von pathologischen Frakturen oder von Femurfrakturen im hohen Alter, kombiniert mit der Metallosteosynthese angewendet werden. Die

Patienten sind nach der Operation sofort mobil und bald gehfähig. Ebenso wie die Cyanoacrylate kann das Polymethacrylat im Versuch mit Ratten krebsauslösend wirken. Wegen der noch nicht bekannten carcinogenen Wirkung beim Menschen wird die Anwendung erst ab einem bestimmten Alter empfohlen.

3. Araldit

NIGST et al haben in Versuchen mit Kaninchen Manschetten aus Araldit angelegt und die erzielte Festigkeit mit den Werten der konservativen Knochenbruchheilung verglichen. Die Stabilität der 24 Stunden in physiologischer Kochsalzlösung aufbewahrten Manschette entsprach der Festigkeit einer konservativ behandelten Fraktur nach zwei bis drei Wochen.

BIRCHER und NIGST sahen 1963 in Tierversuchen, daß die Fraktur zwar sofort belastbar war, daß aber nach vier bis sechs Wochen Ermüdungsbrüche auftraten. Bei Implantationen an Ratten wurden ebenfalls Fremdkörpersarkome beobachtet. Die Verwendung am Menschen wird nur unter bestimmten Indikationen empfohlen.

4. Cyanoacrylate in der Knochenchirurgie

Methyl-Cyanoacrylat wurde von LIGHTERMAN und FARRELL zur Vereinigung von Mandibulafrakturen an Hunden erprobt. Die Frakturen wurden nicht belastet. Nach 20 bis 50 Tagen kam es wahrscheinlich durch enzymatischen Abbau zur Refraktur. Auf einem Symposium über die Anwendung von Klebestoffen in der Chirurgie wurde 1967 über die erfolgreiche Knochenleimung bei Schädeldefekten berichtet.

Die Leimung von Leichenknochen, die von BECK vorgenommen

wurde, zeigte eine Belastungsfähigkeit von 20 kp/cm^2. Der lebende Knochen weist dagegen eine Festigkeit von 1000 kp/cm^2 auf. Da die durch Leim erreichte Belastungsgrenze bereits durch die Muskelkontaktion überschritten wird, muß gleichzeitig eine innere und äußere Stabilisierung erfolgen. Mit dem Leim kann dann eine Fixierung in anatomisch korrekter Stellung erzielt werden. Unter diesen Voraussetzungen erreichte BECK in Tierversuchen eine gute postoperative Adaptation. Der Bruchspalt war röntgenologisch fast nicht zu sehen, und Längsschnitte zeigten nach 8 bis 14 Wochen eine primär verheilte Fraktur ohne wesentliche Fremdkörperreaktion. Wenn die gesamten Frakturenden mit Leim bestrichen werden, bleibt dieser vier bis fünf Monate lang zwischen den Frakturenden liegen. Daher empfiehlt SCHÖNBACH eine punktförmige Leimung, die allerdings weniger stabil ist.

Bei der Untersuchung der Histotoxizität der Cyanoacrylate untersuchten WOODWARD et al die Reaktion auf Methylkleber, der bei Ratten in die Markhöhle eingebracht wurde. Es zeigten sich ausgedehnte Nekrosen der zellulären Elemente, Blutungen in die Markhöhle und eine ausgedehnte Entzündungsreaktion. Das Polymer war nach 28 Tagen resorbiert. Danach wurde Kallus gebildet und langsam aufgebaut. Höhermolekulare Cyanoacrylate zeigten eine entsprechend verzögerte Reaktion.

Knochenfragmente wurden erstmals von OLSSON und RIETZ mit Methylkleber in den Knochen eingeleimt. Dabei verhinderten wahrscheinlich Blut und Gewebeflüssigkeit eine vollständige Polymerisation. Es entstand keine feste Verbindung. Der Leim

stellte eine Barriere für den Brückenkallus und die einsprossenden Gefäße dar. Diese Barriere verschwand erst nach drei bis vier Monaten mit der Resorption des Polymers. Als Reaktion auf den Leim fand man makroskopisch und mikroskopisch akute Entzündungszeichen, nämlich Granulationsgewebe mit massenhaft perivaskulär liegenden Lymphozyten und Monozyten. Bei Fragmenten, die von allen Seiten mit Leim bestrichen wurden, zeigte sich eine vollkommene Isolation. Die Osteozytenhöhlen waren in diesem Falle leer.

III. Anatomie und Physiologie des Knochens

Im Organismus hat der Knochen mehrere Aufgaben zu erfüllen. Seine nach außen auffälligste Funktion ist die des Stützorgans. Nicht weniger wichtig ist aber seine Rolle als Mineraldepot und als Ort der Blutbildung, die im Mark stattfindet. In dieser Arbeit interessiert natürlich primär seine Rolle als mechanische Stütze des Körpers, die aber nicht getrennt von der Stoffwechselfunktion betrachtet werden kann. Die Bestandteile des Knochens sind: Zellen, organische Grundsubstanz und die Mineralsalze.

1. Die Knochenzellen

Man unterscheidet drei verschiedene Zellarten, nämlich Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten. Nach MC LEAN und URIST haben diese mesenchymalen Zellen einen gemeinsamen Stammbaum, jedoch verschiedene Funktion.

Die Osteoblasten sieht man meist in einer zusammenhängenden Schicht an der Oberfläche neu entstehenden Knochens. Sie haben eine kubische Form mit einer Breite von 15 bis 20μ. Ihre Hauptaufgabe ist die Synthese von Kollagen und Grundsubstanz. In der nur kurze Zeit dauernden Phase der aktiven Sezernierung lieferte FLEISCH den cytologischen Nachweis für diese Funktion. Unter anderem sah er einen hypertrophischen Golgiapparat und bei Markierung mit H_3 oder S_{35} war die Radioaktivität zuerst in den Osteoblasten und später in der Matrix nachweisbar. In Cytoplasma und Zellkern enthalten die Osteoblasten alkalische Phosphatase. VITTALI unterscheidet eine aktive und inaktive Form der Osteoblasten, wobei die letztere zusammen mit den Osteozyten den Knochenstoffwechsel regulieren soll.

Die Frage nach der Abstammung der Osteoblasten ist bis heute noch nicht endgültig geklärt. Diskutiert wird die Herkunft aus perivaskulären Zellen, Kapillarendothelien, Monocyten oder Retikulumzellen des Knochenmarks.

Die Osteoblasten, die zwischen den Lamellen der Haversschen Systeme eingeschlossen werden, gehen unter der Ausbildung von Zellfortsätzen in Osteozyten über. Diese Zellausläufer liegen in feinsten Knochenkanälchen und sind mit denen der benachbarten Osteozyten verbunden. Über diese Fortsätze wird der Osteozyt ernährt, und die große Oberfläche ermöglicht einen regen Stoffaustausch. Durch die Sezernierung proteolytischer Fermente können die Osteozyten sehr schnell die Oberflächen ihrer Lakunen verändern.

Die Osteoklasten sind polynukleäre Riesenzellen, die maßgebend am Knochenabbau beteiligt sind. Die Resorption erfolgt über elektronenmikroskopisch sichtbare Mikrovili. Nach VITTALI läßt der hohe Karboanhydrasegehalt der Osteoblasten vermuten, daß der Abbau des Minerals über die Bildung von Salzsäure verläuft. Als Folge der Resorption entstehen die Howshipschen Lakunen.

2. Das Kollagen

Die Synthese der organischen Grundsubstanz erfolgt vor oder während der Mineralisation. Die Grundsubstanz besteht zu 95% aus Kollagen, 4o% des im menschlichen Körper vorkommenden Kollagens finden sich im Knochen. Das Kollagen zeigt dabei sowohl art- als auch organspezifische Eigenschaften.

Das Kollagen ist ein Eiweißkörper, der aber besonders in seiner Primärstruktur durch andere Aminosäurezusammensetzung und Sequenz von den übrigen Eiweißkörpern abweicht. Der Gehalt an Glycin, Prolin und Hydroxyprolin ist sehr hoch. Hydroxyprolin und Hydroxylysin kommen nur im Kollagen vor. Ungefähr 1000 dieser Aminosäuren bilden eine Peptidkette. Diese Kette hat die Form einer gestreckten Schraube (Sekundärstruktur). Durch die Verdrillung von drei dieser Schrauben entsteht dann eine Tripelhelix (Tertiärstruktur). Diese Tripelhelix wird über Wasserstoffbrücken stabilisiert. Dieser Baustein wird als Tropokollagenstäbchen bezeichnet. Seine Länge beträgt 2800 Å, seine Breite 14 Å, das Molekulargewicht 300 000 bis 360 000.

Markierungsversuche (FLEISCH) haben gezeigt, daß dieses Makromolekül in Fibroblasten, Chondroblasten und Osteoblasten synthetisiert wird. Die weitere Zusammenlagerung erfolgt im Extrazellulärraum. Hier entstehen zuerst durch lineare Verknüpfung der Tropokollagenmoleküle die Protofibrillen (Quartärstruktur). Die laterale Aggregation dieser Ketten ergibt dann die Elementarfibrille. Die Kollagenfaser ist ein dichtes Bündel parallel verlaufender Elementarfibrillen. Parallel mit der Entwicklung dieser Struktur erfolgt der Übergang vom löslichen zum unlöslichen Kollagen.

Das Kollagen zeigt nur eine geringe Stoffwechselaktivität, seine reife Form hat eine biologische Halbwertszeit von etwa 100 Tagen (NEUBERGER et al). Durch den geschilderten Aufbau des Kollagens ist seine statische Funktion im Organismus zu

erklären. Die den Knochen charakterisierende Stützfunktion wird durch die Einlagerung anorganischer Kristalle erreicht.

3. Die Grundsubstanz

Die kolloidale Masse, in die das Kollagen eingelagert ist, wird Grundsubstanz genannt. Diese besteht hauptsächlich aus Mucopolysacchariden. Diese Makromoleküle bestehen aus Polymeren der Chondroitinschwefelsäure und der Hyaluronsäure, die an ein Protein gebunden sind. Das Molekulargewicht dieser Makromoleküle beträgt einige Millionen. Der Polymerisationsgrad der Mucopolysaccaride ist für den Hydratationszustand und dadurch für die Ernährung der Grundsubstanz entscheidend.

Das färberische Verhalten der Mucopolysaccharide zeigt, daß ihr Polymerisationsgrad und der Mineralisationsgrad der Knochen einander entsprechen. Der voll verkalkte Knochen enthält also nur hochpolymere Mucopolysaccharide (HÖVELS).

Die Funktion der Mucopolysaccharide ist noch nicht voll geklärt. Nach VITTALI beeinflußen sie die Fasersynthese, den Verkalkungsvorgang und den Stoffaustausch.

4. Das Knochenmineral

Seine Hauptbestandteile sind Ca^{++}, PO_4^{---}, OH^- sowie Carbonat, Wasser und Citrat. Weiter in kleineren Mengen vorkommende Substanzen sind Natrium-, Magnesium-, Kalium-, Chlor- und Fluorionen. Der Baustein der anorganischen Knochensubstanz ist der Hydroxylapatitkristall, dessen Grundeinheiten hexagonal angeordnet sind.

Der durchschnittliche Calciumgehalt des Kristalles weicht

stark von dem theoretisch errechneten Wert ab. Der Kristall kann sich ohne wesentliche Veränderung einer extremen Variation der exogenen Calciumzufuhr anpassen. Nach FLEISCH ist diese Variation der Zusammensetzung die Folge eines heterionischen Austausches. Dabei kann Calcium durch Wasserstoff, Strontium, Barium, Blei, Magnesium und Natrium, das Carbonat durch Phosphat, Fluor und Hydroxyl ersetzt werden. Apatit kann in zwei verschiedenen Erscheinungsformen vorkommen: Als hexagonaler Kristall an der Oberfläche der Kollagenfibrillen. Dabei liegt er mit seiner optischen Achse parallel zu dem Faserverlauf der Kollagenfibrillen und zeigt wie diese eine Periodik. Nach MC LEAN et al kann der Apatit aber auch in amorpher Form in den durch die Struktur des Kollagens bedingten Hohlräumen innerhalb der Kollagenfasern liegen.

5. Der Ablauf der Kristallisation

Um in vitro eine Kristallisation zu erreichen, benötigt man viel höhere Elektrolytkonzentrationen als die der extrazellulären Flüssigkeit. Bei Anwesenheit von Kollagen erfolgt die Kristallbildung aber schon bei relativ niedrigen Konzentrationen. Nach FLEISCH wirken bestimmte Aminosäuregruppen des Kollagens und ein phosphorylierter Zucker als Nukleationszentren. Es ist auch möglich, daß die Kristallisation nicht an einzelne Kollagenbausteine gebunden ist, sondern daß bestimmte molekulare oder atomare Abstände auf dem Kollagenmolekül eine "orientierte Substanzabscheidung" bedingen.

FLEISCH hat im Plasma und im Urin ein organisches Pyrophos-

phat nachgewiesen, das sowohl in vitro als auch in vivo die Verkalkung hemmt. Dieser Inhibitor der Verkalkung wird durch die in allen verkalkenden Geweben vorkommende Pyrophosphatase zerstört. Also können die Nukleationszentren des Stromas die Verkalkung aktivieren. Nach HÖVELS wird durch die ATP-ase-Aktivität des Kollagens Phosphat angereichert und dadurch die Nukleation initiiert.

Nach der Nukleation folgt die weitere Mineralisation den physikalisch-chemischen Gesetzen des Kristallwachstums. Die Art der Verbindung von organischer und anorganischer Substanz am Knochen ist noch unbekannt. Die Schnelligkeit des Kristallaufbaus ist vom Alter der Knochenstruktur abhängig. Die Verkalkung der Grundsubstanz bis zu 70% erfolgt sehr schnell. Bereits nach sechs Wochen sind 90% der maximal möglichen Kristallmenge aufgenommen. Die weitere Zunahme, bis die maximale Verkalkung von 95% erreicht ist, verläuft sehr langsam. Der reife Apatitkristall adsorbiert an seiner Oberfläche durch seine starken elektrischen Felder eine Ionenschicht. Diese bindet eine Hydratationshülle, über der eine schwach gebundene orientierte Flüssigkeitsgrenzzone liegt.

6. Der Aufbau des lamellären Knochens

Diese Art des Knochens wurde bei den Versuchen verwendet. Daher ist nur der Aufbau und die Struktur dieser Form des Knochens von Interesse. Die äußere und innere Begrenzung der Kompakte erfolgt durch Lamellen, die der äußeren Form des Knochens folgen. Dazwischen liegen die zirkulär angeordneten (Haversschen) Lamellensysteme. Der Zwischenraum wird durch die Schaltlamellen

ausgefüllt.

Die Haversschen Systeme oder Osteone bestehen aus zentral liegenden Gefäßen, die von zirkulären Lamellen, zwischen denen die Osteozyten liegen, umschlossen sind. Die Kollagenfibrillen verlaufen innerhalb dieser Lamellen in mehr oder weniger steil verlaufenden Schraubentouren. In den einzelnen Schichten der Lamellen zeigen die Kollagenfibrillen jeweils entgegengesetzte Drehrichtung. Die meisten Fasern kreuzen sich mit einem Winkel von 90°. Das Periost stellt die äußere Hülle des Knochens dar. Von seiner äußeren Faserschicht strahlen die Sharpeyschen Fasern in den Knochen ein. Die innere Schicht ist reich an Blutgefäßen, die über die Volkmannschen Kanäle in den Knochen eindringen und sich dann in die Haversschen Gefäße aufzweigen. Die über die Foramina nutricia eindringenden Arteriae nutriciae versorgen hauptsächlich das Markorgan.

Die innerste, dem Knochen direkt anliegende Schicht des Periostes ist die Kambiumschicht, die während des Knochenanbaus aus Osteoblasten besteht. Diese Zellen verschwinden nach dem Abschluß der Verknöcherung und erscheinen erst wieder, wenn nach einer Fraktur neuer Knochen gebildet wird. Gegen den Markraum zu wird die Cortikalis von dem Endost überzogen. Dieses ist dünner als das Periost und kann ebenfalls Knochen bilden.

7. Der Stoffwechsel des Knochens

Der fertig ausgebildete Knochen unterliegt einem ständigen An- und Abbau. Dabei ist die Aktivität eines einzelnen Osteoklasten 100 bis 200 mal größer als die eines Osteoblasten. Beson-

ders wichtig ist die Rolle des Knochens im Elektrolytstoffwechsel. Die Austauschvorgänge sind am voll verkalkten Knochen auf die Kristalloberfläche begrenzt. Durch die Struktur der Apatitkristalle ergibt sich eine Austauschfläche von 150 bis 200 m^2/g. Dieser Umbau unterliegt einem äußerst komplexen hormonellen Steuermechanismus.

IV. Die sekundäre Knochenbruchheilung

BLOCK definiert die Fraktur als Kontinuitätstrennung des Knochengewebes, bei der eine primäre Zerstörung von Knochengewebe und eine sekundäre Schädigung durch die daraus resultierenden Ernährungsstörungen eintritt.

Die Frakturen werden durch Gewalteinwirkungen, die die Belastungsfähigkeit des Knochens überschreiten, ausgelöst. Ist die Widerstandskraft beim kranken Knochen herabgesetzt, dann spricht man von einer pathologischen Fraktur.

Durch die Zerreißung von Blutgefäßen entsteht ein interfragmentäres Hämatom. Nach BLOCK gerinnt dieses innerhalb von sechs bis acht Stunden. Bereits am zweiten Tag beginnen Zellen einzuwachsen. Das gesamte Hämatom ist am fünften bis achten Tag bis auf den Frakturspalt von jungen Gefäßsprossen durchsetzt.

1. Der Frakturkallus

Fraktur und Hämatom haben die Entstehung des Kallus zur Folge. WILLENEGGER et al definieren diesen alten Begriff als die "Gesamtheit aller geweblichen, biochemischen und biomechanischen Vorgänge vom allerersten Beginn der reaktiven Vorgänge an bis zur endgültigen Fixierung der Fragmente."

Nach BLOCK sind sämtliche vom Mesenchym abstammenden Zellen in der Lage, Knochen zu bilden. Am deutlichsten ist die vom Endost und vom Periost ausgehende Ausbildung des Kallus. Nach BLOCK soll die Frakturstelle zuerst von endostalem Kallus überbrückt werden und das Periost soll die Entwicklung des Kallus regeln.

Der Kallus kann auch weit von der Frakturspalte weg entstehen. Nach der Meinung von WILLENEGGER et al geht die Kallusbildung hauptsächlich vom parossalen Gewebe aus. Die Stadien der Kallusbildung sind die Phase des Fixationskallus, in der die endgültige Stabilisierung der Fragmente erreicht wird und die anschließend folgende Phase des Umbaus des Fixationskallus. Beim Aufbau des Fixationskallus entsteht zuerst ein Gerüst von auf der Corticalis liegendem Faserknochen. Durch appositionelle Knochenbildung, die den Knochen konzentrisch umgibt und gegen die Fraktur hin an Dicke zunimmt, wird das Periost mantelförmig abgehoben.

Die Stimulation der Kallusbildung sieht KÜNTSCHER in einer durch die Fraktur ausgelösten chemischen Entzündung. Diese ist die Folge eines durch die Gewalteinwirkung direkt verursachten Zelltodes, eines sekundären Zelltodes durch die Gefäßzerreißung und der Erhöhung der lokalen Azidität durch Gefäßstauung. Beweis für diese Theorie sind die allgemeinen und lokalen Entzündungszeichen, das Ausbleiben der Kallusbildung nach Cortisongabe (FONTAINE) und die von KÜNTSCHER beobachtete Kallusbildung durch einen aseptisch in die Knochenhöhle eingebrachten Eisendraht.

Als Faktoren, die die Differenzierung des entstehenden Kallus beeinflussen, ist sowohl die Ernährung als auch die Mechanik allgemein anerkannt. Nach ROUX entsteht durch Zugspannung Bindegewebe, durch Druck Knochen und durch Scherung und Biegung Knorpel. Bei guter Durchblutung erfolgt direkte angiogene Knochenbildung. Bei mangelnder Gefäßversorgung hat VITTALI die Ausbildung von Bindegewebe beobachtet, das eine zusätzliche Barriere für die angiogene Knochenbildung darstellt.

2. Der Einfluß von Vaskularisation und Ruhigstellung

Die Blutgefäßversorgung der Kompakte erfolgt hauptsächlich von den Weichteilen aus über das Periost. Besonders wichtig sind die Gefäße, die an den Muskelansatzstellen in den Knochen eindringen. Die Arteria nutritia ernährt hauptsächlich das Mark und nur die innersten Schichten der Corticalis (KÜNTSCHER). Zwischen den einzelnen Systemen existieren zahlreiche Anastomosen. Die Abhängigkeit von der Sauerstoffkonzentration hat FLEISCH durch Gewebezüchtung nachgewiesen. Bei 20% O_2 fand er hauptsächlich Knorpelbildung, bei 35% Knochenbildung und bei 95% O_2 fand hauptsächlich Knochenabbau statt.

Wenn in der Knochenbildungszone ein dichtes Netz zarter weitlumiger Kapillaren vorhanden ist, dann entsteht zunächst ein faseriges Bindegewebe. Die Osteoblasten, die in der Nähe dieser Gefäße zwischen den kollagenen Fasern liegen, bilden Osteoid. Durch die Verkalkung des Osteoids werden die Bindegewebsfasern eingemauert. Fehlen die Kapillaren, dann entsteht

zuerst Faserknorpel. Nach dem Eindringen von Gefäßkanälen kommt es zu der Verkalkung der Grundsubstanz. In diesen Knochen dringen Chondroklasten, Blutgefäße und mesenchymale Begleitzellen ein. D ese bauen um die Reste des Kalkknorpels neuen Geflechtknochen auf. Dieser wird dann später durch Lamellenknochen verstärkt und ersetzt (SCHENK).

Für die Stärke der Kallusbildung ist nach GEISER neben der Durchblutung noch die Regenerationspotenz entscheidend. Die Kallusbildung nimmt ebenso wie die Resorption der Fragmentenden mit der Beweglichkeit der Fraktur zu (HUTSCHENREUTER et al). Der röntgenologische Kallus wird von BEDACHT eingeteilt in: Die Kallusspindel bei gut gestellten Frakturen, den Kugelkallus bei schlechter Ruhigstellung und die Kallusstraße bei dislozierten Frakturenden. Der Umbau dieser Kallusbildung zum vollwertigen lamellären Knochen erfolgt in Monaten bis Jahren.

3. Nekrose und Umbau der Frakturenden

Bei der sekundären Frakturheilung unterliegen die Corticalisenden einer mehr oder weniger starken formverändernden Resorption (PERREN et al). Dieses ist die Folge der Durchtrennung der Haversschen Gefäße bei der Fraktur. Die Blutversorgung bis zur Höhe der nächsten Querverbindung ist unterbrochen und eine Ernährung von benachbarten Gefäßen aus durch Diffusion ist nicht möglich.

Folge dieser Durchblutungsstörung ist die Nekrose der Frakturenden, gefolgt von einem schleichenden Umbau. Dieser erfolgt zentripetal von der periostalen Seite und zentrifugal vom Ha-

versschen Kanal ausgehend. Diese Resorption erfolgt hauptsächlich durch die Aktivität der Osteoklasten. Von den Howshipschen Lakunen aus wird die Knochensubstanz abgebaut.

LEXER und andere Autoren meinen, daß eine Wiederbelebung des alten Knochens möglich ist. Entweder sollen dabei Osteoblasten über die Kanalkuli der abgestorbenen Osteozyten eindringen oder Osteozyten durch lytischen Abbau einwandern.

Durch den Abbau der Kallusmassen wird die sekundäre Frakturheilung abgeschlossen. Es erfolgt eine näherungsweise Wiederherstellung der anatomischen Form. Die Osteone in diesem Gebiet zeigen gleichzeitig eine gegenüber der Norm stark gesteigerte Umbaurate (WILLENEGGER et al).

V. Die Primäre Knochenbruchheilung

Diese Art der Frakturheilung wird von BEDACHT folgendermaßen definiert: Konsolidierung der Fraktur ohne sichtbare periostale Kallusbildung in achsengerechter Stellung. Bedingung dafür ist eine operative Vollstabilisierung, durch die jede mechanische Irritation im Frakturgebiet ausgeschaltet wird.

1. Die stabile Osteosynthese

Diese Art der Frakturheilung hat DANIS 1949 bei der stabilen Osteosynthese von Oberarmschaftbrüchen beobachtet. Diesen in der Corticalis ablaufenden Heilungsvorgang bezeichnete er als Verschweißung.

Der Durchbau der Osteone als Träger dieses Heilungsvorganges wurde von SCHENK und WILLENEGGER 1963 anhand histologischer Untersuchungen am Hund bewiesen. Den Beweis, daß dieser Heilungs-

ablauf auch beim Menschen möglich ist, lieferten sie 1967.

Die stabile Fixierung wird durch die Versorgung der Fraktur mit aus V2a-Stahl bestehenden Platten, Schrauben und Marknägeln erreicht. Bei der Anwendung von Platten und Schrauben wird neben der Stabilisierung noch ein Druck auf den Frakturspalt ausgeübt. Dieser Einfluß des Druckes auf die Knochenbildung wurde bereits erwähnt. Der angelegte Druck sinkt in der ersten Woche um etwa 10% ab, eine Druckwirkung bleibt aber noch über Monate wirksam.

Die bei der Druckosteosynthese in der Corticalis ablaufende Heilung geht von den dort vorkommenden Zellen mesenchymalen Ursprungs aus. Die neben den Haversschen Gefäßen liegenden Zellen können auf entsprechenden Reiz hin sowohl osteoblastisch als auch osteoklastisch tätig werden. Von SCHENK und WILLENEGGER wird dies als intrakanaläre Osteogenese bezeichnet.

Bei der Osteosynthese sieht man zwei verschiedene Arten der Überbrückung des Frakturspaltes. Wenn sich die Frakturenden direkt berühren, sprechen WILLENEGGER et al von der Kontaktheilung. Besonders an der der Platte gegenüberliegenden Seite bleibt aber ein kleiner Spalt. Hier erfolgt kein direkter Durchbau sondern die sogenannte Spaltheilung.

2. Kontaktheilung und Spaltheilung

Bei der Kontaktheilung können Blutgefäße und Gewebselemente nicht zwischen die Fragmentenden eindringen. Schon früh setzt eine Ausbildung von gerichteten Osteonen ein. Dadurch werden die Osteone der partiell devitalisierten Fragmentenden ohne

formverändernde Resorptionserscheinungen ersetzt. Dabei erfolgt zuerst die Ausbildung eines Resorptionskanals durch Osteoklasten. Einwandernde Osteoblasten bilden dann in den Resorptionskanälen neue Knochenlamellen. An der Hundetibia haben SCHENK und WILLENEGGER bereits nach sechs Wochen gesehen, daß zahlreiche wandstarke Osteone durchgewachsen waren. Nach acht Wochen waren zwei Drittel der Osteone in der Frakturebene neu ausgebildet. Durch diese regenerierenden Osteone erfolgte eine gegenseitige Verzapfung der Kontaktflächen. Mit Hilfe der Tetracyclinmarkierung fand SCHENK eine Ausdehnungsgeschwindigkeit der Resorptions- und Aufbaukanäle von 0,1 mm pro Tag.

Die Spaltheilung verläuft in zwei Phasen. Vom Periost, Endost und von den Kanälen der Kompakte aus wachsen Kapillaren und Zellen in den Spalt ein. Anfangs zeigen diese nur eine osteoklastische Tätigkeit. Bei stabiler Fixation beginnt etwa nach zehn Tagen die Verknöcherung durch primäre Ausbildung von Knochengewebe. Die Fragmentenden zeigen keine formverändernde Resorption. In der zweiten Phase werden Osteone aufgebaut. Ein Teil von diesen wächst von der Corticalis ausgehend in den Spalt ein, und der andere Teil entwickelt sich in umgekehrter Richtung. Die primär in dem Spalt ausgebildeten Osteone folgen dem Verlauf der eingesprossten Gefäße.

Periostale Knochenauflagerungen werden an der Osteotomie nur gelegentlich gefunden, aber fast regelmäßig in der Umgebung der Schrauben. WILLENEGGER et al vermuten eine Aktivierung der Osteogenese der parossalen Kambiumschicht durch den Frakturmechanismus oder eine Auslösung durch physikalische Einflüsse.

Eine Frakturversorgung, bei der es zu einer ausreichenden aber nicht vollkommenen Stabilisierung kommt, erreicht man durch Markdrahtung, Rush Pin oder Cerclage. Diese Methoden werden von BEDACHT als Minimalosteosynthese bezeichnet. Für diese Fälle gelten die röntgenologischen Kriterien der konservativen Frakturheilung.

VI. Das Autogene Knochentransplantat

Corticalistransplantate ohne Periostbedeckung verhalten sich zunächst wie reizlos eingeheilte Fremdkörper (SCHWEIBERER). Die Vaskularisation des übertragenen Spanes beginnt an der Markseite, deren zerklüftete Oberfläche den Anschluß der Haversschen Systeme des Transplantates an das Gefäßsystem begünstigt. Anschließend ist nur eine spärliche Osteogenese zu beobachten.

Der periostbedeckte Span zeigt eine bessere Einheilungstendenz. Nachdem vom Periost aus die Verbindung zum Gefäßsystem erfolgt ist, wird innerhalb weniger Tage eine Schicht geflechtartigen Knochens gebildet. Die Ausbildung dieses neuen Knochens geht von der Kambiumschicht aus.

AXHAUSEN teilt die Entstehung neuen Knochens in zwei Phasen ein. Bei der Verpflanzung von Knochen in Körpermilieu zeigt sich nach drei bis vier Tagen eine massive Proliferation osteoblastischer Zellen, die aus dem Transplantat stammen. Durch Frühosteogenese erfolgt ein Aufbau von geflechtartigem Knochen. Gleichzeitig beginnen Osteoklasten die Grundsubstanz des Transplantates abzubauen. Dann induzieren die Mucopolysaccharide des Transplantates die vom umgebenden Gewebe einsprossenden Zellen

zur Verwandlung in Osteoblasten.

Im knöchernen Lager zeigt sich ebenfalls die beschriebene zweiphasige Osteogenese. Bei der Knochenneubildung gehen also die Vorgänge von Transplantat und Lager ineinander über. SCHRAMM hat bei Spongiosatransplantationen bereits nach vier Tagen eine vom Transplantat ausgehende Knochenneubildung nachgewiesen.

Die Ernährung des Transplantates erfolgt anfangs durch Diffusion. Daß diese Art der Versorgung möglich ist, hat ECKE durch Verpflanzung von Knochen in Milliporekammern eindeutig nachgewiesen. Später erfolgt Revaskularisation des Transplantates.

OLSSON und RIETZ sind der Meinung, daß viele der Zellen des Transplantates absterben. Sie glauben aber nicht, daß das Transplantat vollkommen durch außerhalb liegende Zellen ersetzt wird. In ihren Versuchen haben sie nach 10 Tagen die ersten Zeichen einer Kallusbildung beobachtet. Nach 30 Tagen ist eine hauptsächlich vom Endost ausgehende Kallusbrücke ausgebildet. Die Tetracyclinmarkierung zeigt sowohl Umbau des Fragmentes als auch des angrenzenden Knochens.

EXPERIMENTELLER TEIL

I. Materialien und Methoden

1. Das operative Vorgehen

Als Versuchstiere verwendeten wir männliche und weibliche Kaninchen von unterschiedlichem Gewicht. Die Umgebung der Operationsstelle wurde sorgfältig rasiert. Für die Narkose verwendeten wir Nembutal i.v.. Die Injektion erfolgte sehr langsam in kleinen Dosen bis eine genügende Narkosetiefe erreicht war. Die injizierte Menge betrug im Durchschnitt 1 ml/kg, sie mußte aber in manchen Fällen erheblich überschritten werden.

Die Operationsstelle wurde mit Merfen desinfiziert und die Umgebung mit sterilen Tüchern abgedeckt. Während der Operation achteten wir auf strengste Asepsis, soweit dies bei den gegebenen apparativen Voraussetzungen und Räumlichkeiten möglich war. Der Hautschnitt wurde entlang der vorderen rechten Tibiakante an der proximalen Hälfte gelegt, die Muskulatur mit dem Periost an der medialen proximalen Tibiafläche abpräpariert und mit einer kleinen auf einen Zahnarztbohrer aufgesetzten Kreissäge ein viereckiges Stück herausgesägt.

Um ein exaktes Wiedereinsetzen dieses als "Deckel" bezeichneten Knochenstücks zu erreichen, und um sein Abrutschen in den Markraum zu verhindern, gaben wir ihm durch die Sägeführung die Form eines Pyramidenstumpfes. Die Größe des entnommenen Knochendeckels lag bei ca. 10 x 3 cm. Den durch das Herausnehmen des Deckels entstandenen Defekt nannten wir Knochenfenster.

Beim Sägen versuchten wir, das Knochenmark möglichst nicht

zu verletzen. Dadurch verhinderten wir größere Blutungen aus der Markhöhle. Der entnommene Deckel wurde ebenso wie das Knochenfenster bluttrocken getupft und dann mit den verschiedenen Leimsubstanzen in der alten Position wieder eingeklebt. Durch den Verlust an Knochensubstanz, der durch das Sägen aufgetreten war, lag die Oberfläche des Deckels meist etwas unter der des angrenzenden Knochens.

Die Fasciennaht wurde mit Einzelknopfnähten durchgeführt, die Haut mit einer fortlaufenden Naht verschlossen. Die Hautwunde versorgten wir mit Nebacetin-Puder und Nobecutan-Spray.

2. Die Auswertung

Nach 30 Tagen wurden die Tiere getötet, beide Tibiae - sowohl im Kniegelenk als auch im Sprunggelenk - exartikuliert und anschließend Röntgenbilder in zwei verschiedenen Ebenen aufgenommen. Nach der Entfernung der Weichteile entnahmen wir von der Oberfläche des Knochendeckels einen bakteriologischen Abstrich. Für die Histologie sägten wir in der Höhe des Fensters eine Knochenscheibe aus der Tibia und fixierten diese sofort in 10% Formalin.

Die histologischen Schnitte wurden im Labor von Professor Schauer angefertigt. Die entkalkten Präparate wurden mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

3. Die angewendeten Leimsubstanzen

Zur Einleimung der Corticalisfragmente verwendeten wir drei verschiedene Leimsubstanzen: Den Gelatine-Resorcin-Aldehyd-Kleber und den Histoacryl genannten Butyl-Kleber. Diese beiden

Substanzen wurden uns dankenswerterweise von der Firma Braun-Melsungen zur Verfügung gestellt. Sie werden im allgemeinen Teil dieser Arbeit eingehend beschrieben. Die dritte Substanz, die erprobt wurde, war ein neu entwickelter Glutin-Kleber.

Der Gelatine-Resorcin-Aldehyd-Kleber

Der verwendete Gelatine-Resorcin-Aldehyd-Kleber, in der weiteren Beschreibung kurz GRA-Kleber genannt, besteht aus zwei Komponenten. Die Gelatine-Resorcin-Komponente enthält 45 Teile Gelatine, 15 Teile Resorcin und 40 Teile Wasser. Als zweite Komponente wird statt des in der Literatur beschriebenen Formaldehyds von der Firma Braun-Melsungen ein Glutaraldehyd verwendet.

Zur Klebung des Knochenfragmentes haben wir zuerst die beim Sägen entstandenen Grenzflächen des Knochendeckels und des Knochenfensters mit der Aldehyd-Komponente bestrichen. Dann wurde die zuvor in einem Thermostat auf 40° erwärmte Gelatine-Resorcin-Komponente in dünner Schicht aufgetragen und das Fragment sofort in das Knochenfenster eingefügt. Der Knochendeckel wurde anschließend 1 bis 2 Minuten lang in das Knochenfenster eingepreßt. Während der Operation konnte in keinem Fall eine feste Verbindung festgestellt werden.

Der Butyl-Kleber

Dieser Kleber besteht aus Butyl-Cyanoacrylat-Monomer. Er wurde auf die bluttrocken getupften Grenzflächen in dünner Schicht aufgebracht, und dann wurde der Knochendeckel sofort in das Knochenfenster eingefügt. Das verwendete Histoacryl-N polymerisierte aber innerhalb von wenigen Sekunden, so daß die Zeit

kaum ausreichte, um das Fragment in die richtige topographische Lage zu bringen. Deshalb wurde in einer zweiten Versuchsreihe Histoacryl-L verwendet, für das eine wesentlich längere Polymerisationszeit angegeben wird. Auch bei dieser Substanz erfolgte sofortige Polymerisation und somit ein starkes Abweichen von der vom Hersteller angegebenen Polymerisationszeit. Der mit diesen beiden Klebern erzielte Halt genügte, um die Fragmente fest zu fixieren.

Das Polymer von Histoacryl-N und Histoacryl-L ist chemisch gleich aufgebaut und beide Versuchsgruppen zeigten dieselben Ergebnisse. Deshalb werden bei der Beschreibung der Versuchsergebnisse beide Ausführungen des Butyl-Klebers in einer Gruppe abgehandelt.

Der Glutin-Kleber

Dieser neu entwickelte Kleber, der in unseren Versuchen erstmals zur Anwendung kam, besteht aus komplexen Proteinen, die hauptsächlich aus Glycin, Prolin und Hydroxyprolin zusammengesetzt sind. Diese Substanz wird aus Ossein und Kollagenhydrat gewonnen und weist folgende Analysedaten auf: Viskosität (12,5%ige Konzentration): 49 mP; Gallertfestigkeit (12,5%ige Konzentration): 249 Blomm-g; pH-Wert: 4,0; Aschegehalt: 0,53%; SO_2: 106 ppm; Bakterien: o.B.

Das in grobkörniger Form vorliegende Glutin quillt nach Zusatz von destilliertem Wasser in mehreren Stunden zu einer homogenen Gallerte. Vor der Verwendung muß diese Gallerte in einem Thermostat auf 80° aufgewärmt werden, wobei sie zu einer

dünnflüssigen Lösung zerschmilzt. Diese Substanz haben wir in dünner Schicht auf die zu klebenden Grenzflächen aufgebracht und den Knochendeckel zwei bis drei Minuten in das Knochenfenster gepreßt. Intraoperativ wurde mit dem Glutin-Kleber keine genügende Fixierung des Knochendeckels erzielt.

II. Ergebnisse der Experimente

1. Gelatine-Resorcin-Aldehyd als Knochenkleber

Makroskopischer Befund nach zwei Wochen

Die Fenstergrenzen sind an der Oberfläche der Corticalis noch gut zu erkennen. Durch die Leimreste erhalten sie eine dunkelbraune Farbe. Auf dem Querschnitt durch Knochendeckel und angrenzende Corticalis zeigt der Sägespalt keinen Durchbau, sondern Ausfüllung mit dunkelbraunen Leimresten

Röntgenologischer Befund nach zwei Wochen

Im seitlichen Strahlengang sind die Grenzen der Deckel gut zu erkennen. In der ap-Aufnahme zeigt die periostale Seite in der Höhe des Knochenfensters eine durchlaufende Kontur. Die periostalen Auflagerungen sind also unbedeutend. Die endostale Reaktion ist zwar etwas ausgeprägter, aber der Knochendeckel wird nur in einem Fall von einer durchgehenden endostalen Knochenneubildung überbrückt.

Das Beispiel (Abb. 3) zeigt im seitlichen Strahlengang deutlich erkennbare Fenstergrenzen. In der ap-Aufnahme sieht man die untere Fenstergrenze besonders deutlich, aber keine periostale Reaktion. Die an den Deckel angrenzende Corticalis weist eine endostale Knochenneubildung auf, die etwas über den Sägespalt reicht, aber keine durchgehende knöcherne Brücke bildet.

Histologischer Befund nach zwei Wochen

Die Grenzen der Knochendeckel sind vollkommen glatt und ohne ein Zeichen einer resorptiven Tätigkeit. Der Sägespalt ist leer,

und der Knochendeckel hat auch auf seiner endostalen Seite keinen Kontakt zum Gewebe des Markraumes.

Abb. 3: Zustand zwei Wochen nach Leimung mit GRA-Kleber. Im seitlichen Strahlengang gut erkennbare Fenstergrenzen. Auf der ap-Aufnahme ist besonders der untere Sägespalt gut zu erkennen.

Das Beispiel (Abb. 4) zeigt in 75 -facher Vergrößerung den Dekkel mit zahlreichen Gefäßanschnitten. Die äußere Grundlamelle ist durch eine artifizielle Spaltbildung abgehoben. Die dem Knochendeckel benachbarte Corticalis zeigt an ihrer endostalen Seite eine leistenförmige Knochenneubildung.von halber Corticalis dicke. Der Deckel wird aber nicht überbrückt. Die periostale Sei-

te des Deckels wird von einer schmalen Bindegewebsschicht überzogen.

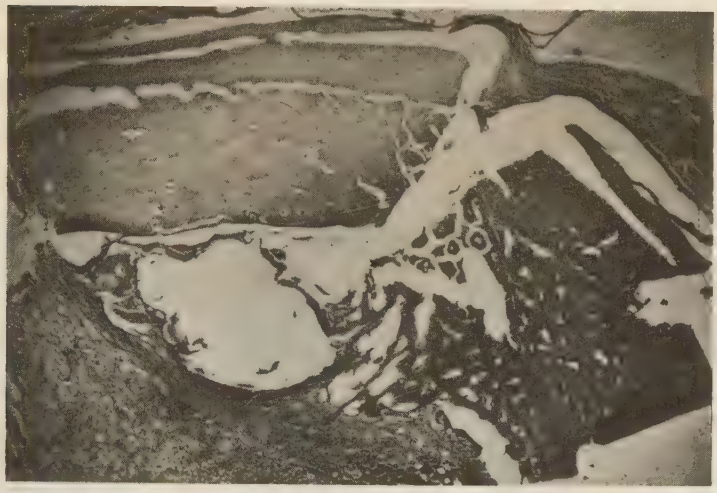


Abb. 4: Zustand zwei Wochen nach Leimung mit GRA-Kleber. Der in der oberen Bildhälfte liegende Knochendeckel zeigt keinen Anschluß an neugebildetes Knochengewebe.

Makroskopischer Befund nach vier Wochen

Von der periostalen Seite der Corticalis aus werden Teile des Deckels von knöchernem Kallus überdeckt. An den anderen Stellen zeigt der Sägespalt ebenso wie auf seinem Querschnitt eine Ausfüllung durch die dunkelbraune Leimsubstanz. Der Spalt zeigt in keinem Fall knöchernen Durchbau. In zwei von drei Fällen wurde zwischen der endostalen Seite des Knochendeckels und der angrenzenden Corticalis eine knöcherne Verbindung ausgebildet.

Röntgenologischer Befund nach vier Wochen

Die Fenstergrenzen sind noch zu erkennen. Auf der endostalen Seite ist die Kallusbildung stärker als auf der periostalen. Im seitlichen Strahlengang weist das Beispiel (Abb. 5) in der oberen Hälfte des Knochenfensters noch einen gut sichtbaren Sägespalt auf, in der unteren Hälfte ist er röntgenologisch nicht

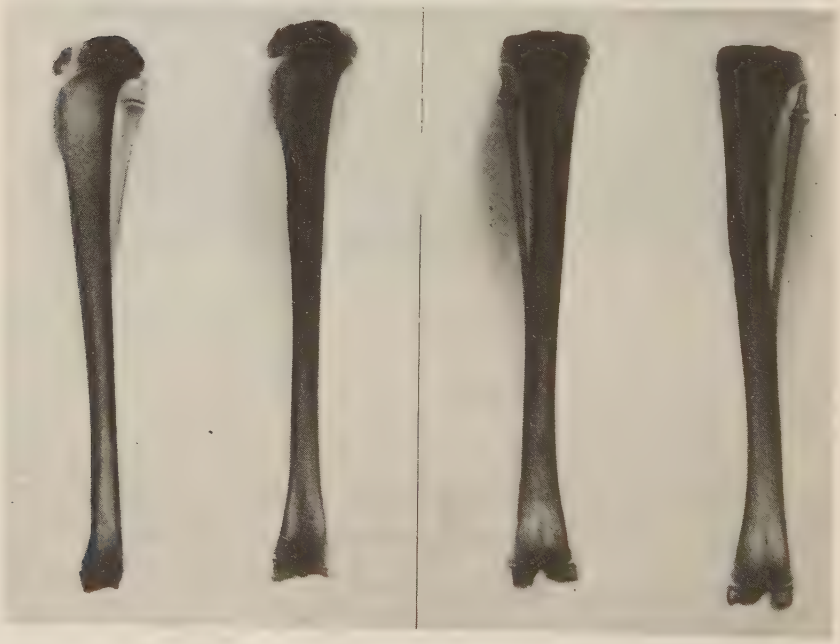


Abb. 5: Zustand vier Wochen nach Leimung mit GRA-Kleber. In der seitlichen Aufnahme teilweise sichtbarer Sägespalt. Die ap-Aufnahme zeigt durchgehende endostale Kallusbrücke über dem Knochenfenster.

mehr zu erkennen. Die ap-Aufnahme zeigt den verschmälerten Dekkel, dessen Oberfläche etwas unter dem Corticalisniveau liegt.

Von der periostalen Seite der Corticalis geht eine geringe Kallusbildung aus. Die endostale Kallusbrücke ist durchgehend und erreicht etwa die Dicke der Corticalis.

Histologischer Befund nach vier Wochen

Im Sägespalt zeigen die Präparate dieser Gruppe zum Teil noch braun gefärbte Leimreste. Der Knochendeckel zeigt zwar Zeichen einer resorptiven Tätigkeit, aber keine knöcherne Verbindung mit dem neugebildeten Knochengewebe. Die periostale Knochenneubildung ist nur gering.

2. Butyl-Cyanoacrylat als Knochenkleber

Makroskopischer Befund nach zwei Wochen

In fünf von sechs Fällen ist die Oberfläche des Knochendeckels teilweise oder vollständig von neugebildetem Knochengewebe überwuchert. In einem Fall ist an der Tibiavorderkante eine 20 x 4 x 4 mm große Kalluswucherung entstanden. Auf dem Querschnitt durch den Knochendeckel und die angrenzende Corticalis ist in allen Fällen der Sägespalt von blauer Leimsubstanz ausgefüllt. Auf der endostalen Seite ist der Sägespalt knöchern überbrückt.

Röntgenologischer Befund nach zwei Wochen

Der Sägespalt ist auf allen Röntgenbildern deutlich zu sehen. In fünf von sechs Fällen liegt über der endostalen Seite des Deckels eine durchgehende Kallusbrücke, die teilweise breiter als die Corticalis ist. Besonders auffallend sind aber die periostalen Auflagerungen, die in fünf Aufnahmen stärker als

die Corticalis sind.

Das Beispiel für diese Gruppe (Abb. 6) zeigt im seitlichen Strahlengang den gut sichtbaren Sägespalt. Die Tibiavorderkante weist von der Tuberositas Tibiae bis zum Beginn ihres unteren Drittels eine durchgehende periostale Knochenneubildung von knapp Corticalisdicke auf. In der Höhe des oberen Fensterrandes

Abb. 6: Zustand zwei Wochen nach Leimung mit Histoacryl.
In der seitlichen Aufnahme gut sichtbarer Sägespalt und massive Kallusbildung an der Tibiavorderkante. In der ap-Aufnahme kann man den Sägespalt auch erkennen. Massive Kallusbildung an der medialen Fläche der Tibia.

beginnt eine unregelmäßig wolkig gezeichnete Kalluswucherung, die bis zu fünf Millimeter Dicke erreicht und die etwa zwei Zentimeter nach distal reicht. Auf der ap-Aufnahme erkennt man leicht den Sägespalt. Die endostale Kallusbildung zeigt nur einen schwachen Röntgenschatten, der an der Grenze von Knochendeckel und Corticalis am deutlichsten ist. Von der Höhe des Deckels bis zwei Zentimeter nach distal reicht eine periostale Kalluswucherung.

Histologischer Befund nach zwei Wochen

Alle Präparate zeigen auf der endostalen Seite eine massive Neubildung von radiär angeordnetem Knochen. Sein Umfang reicht von Corticalisbreite bis zur gesamten Ausfüllung der Markhöhle. Die Intensität der periostalen Knochenneubildung variiert von geringgradiger Auflagerung bis zur Auflagerung einer Schicht von doppelter Corticalisbreite, deren Trabekel eine radiäre Anordnung zeigen. Der Sägespalt ist in zwei Fällen völlig leer, bei den restlichen vier ist er teilweise von lockerem Geflecht-Knochen ausgefüllt. Zwischen dieser Knochenneubildung und dem Knochendeckel liegt in allen Präparaten ein Hohlraum.

Das Beispiel für diese Gruppe zeigt unter dem Mikroskop einen Längsschnitt durch Knochendeckel, Knochenhöhle und gegenüberliegende Corticalis. Die gesamte Markhöhle ist von lockerem Geflechtknochen ausgefüllt. Auf der periostalen Seite liegt über dem Knochendeckel eine neugebildete Knochenschicht von Corticalisbreite.

Die Abbildung 7 zeigt einen Ausschnitt aus diesem Präparat

(120 -fache Vergrößerung). Die in der oberen Bildhälfte liegende periostale Seite des Knochendeckels ist mit dem neugebildeten Geflechtknochen verbunden. Der Sägespalt ist von lockerem Geflechtknochen ausgefüllt. An der schrägen Sägelinie des Knochendeckels erkennt man einen Hohlraum, der durch den neugebildeten Knochen gegen den Spalt hin abgegrenzt ist.

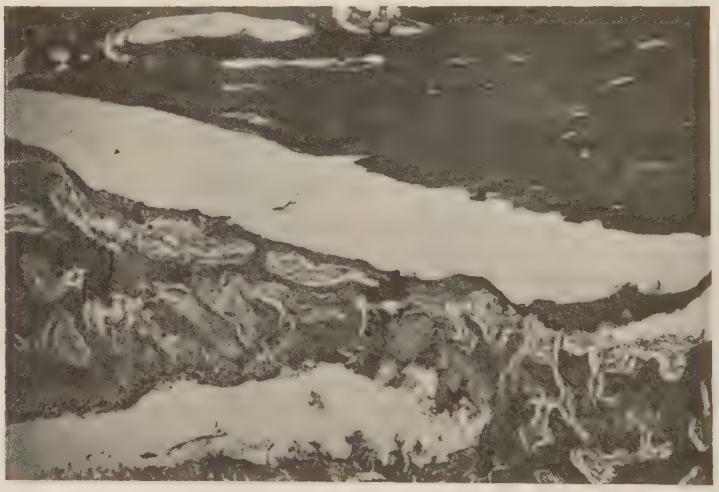


Abb. 7: Zustand zwei Wochen nach Leimung mit Histoacryl. Der längsgeschnittene Knochendeckel liegt in der oberen rechten Bildhälfte. Spaltbildung zwischen der schrägen Sägelinie und dem neugebildeten Geflechtknochen.

Makroskopischer Befund nach vier Wochen

Bei der einen Hälfte der sechs Fälle ist die gesamte Oberfläche des Deckels von neugebildetem Knochengewebe, das von der angrenzenden periostalen Corticalisfläche ausgeht, überwachsen. Bei der anderen Hälfte sieht man nur eine teilweise Bedeckung des

Knochendeckels. Die Stärke dieser Auflagerung zeigt große Unterschiede. Die nicht von periostalem Kallus überwucherten Teile des Sägespaltes zeigen blaue Leimreste. Auf dem Querschnitt ist der Raum zwischen Deckel und angrenzender Corticalis durch die blaue Leimsubstanz ausgefüllt. Bei sämtlichen Fällen ist auf der endostalen Seite eine knöcherne Brücke zwischen dem Knochendeckel und der benachbarten Corticalis ausgebildet.

Röntgenologischer Befund nach vier Wochen

In sämtlichen Röntgenbildern ist der Spalt noch durchgehend gut sichtbar. Sowohl auf der endostalen, als auch auf der periostalen Seite des Knochendeckels ist eine Kallusauflagerung zu erkennen.

Das Beispiel für diese Gruppe zeigt im seitlichen Strahlengang (Abb. 8) einen deutlich sichtbaren Sägespalt und an der Tibiavorderkante eine periostale Knochenneubildung von knapp Corticalisbreite. In der ap-Aufnahme sieht man eine schmale periostale Kallusbildung, die den Deckel überzieht. Die durchgehende endostale Kallusbrücke zeigt etwa Corticalisbreite. Sie ist durch eine helle Linie vom Knochendeckel abgegrenzt.

Histologischer Befund nach vier Wochen

Im Markraum zeigt diese Gruppe in der Höhe des Knochendeckels nur eine schmale Schicht neugebildeten Knochens. Dieser ist in einem Teil der Fälle geflechtartig mit radiärer Anordnung, in den anderen Präparaten zeigt er kompakten Aufbau. Diese Kallusbrücke hat auf den meisten Schnitten eine knöcherne Ver-

bindung mit dem Deckel. An den Kontaktstellen, die nicht durchgebaut sind, erfolgt resorptive Veränderung des Knochendeckels.

Abb. 8: Zustand vier Wochen nach Leimung mit Histoacryl. In der seitlichen Aufnahme deutlich sichtbarer Sägespalt. Kallusbildung über der Tibiavorderkante. In der ap-Aufnahme ist die Corticalis in der Höhe des Knochenfensters verbreitert.

Dadurch ist der Deckel im Vergleich zur benachbarten Corticalis bereits etwas verschmälert. Die periostale Knochenneubildung ist stärker als die endostale und reicht bis zur doppelten Corticalisdicke.

Der Sägespalt ist in zwei der sechs Fälle vollkommen leer, nur noch einzelne Artefakte sind zu erkennen. In den anderen Präparaten ist ein Teil des Spaltes von Geflechtknochen ausgefüllt, der gegen den Knochendeckel hin einen Hohlraum einschließt. In diesem sind nur Artefakte zu erkennen.

Die Abbildung 9 soll dieses Verhalten verdeutlichen. Diese

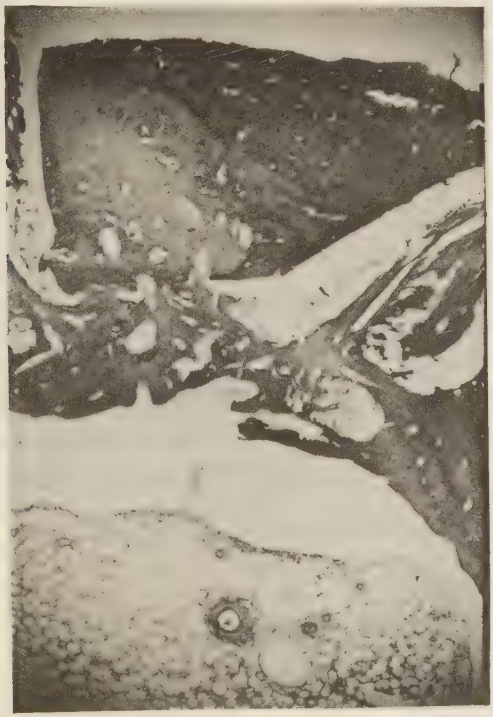


Abb. 9: Zustand vier Wochen nach Leimung mit Histoacryl. Die periostale Fläche des Knochendeckels liegt am oberen Bildrand.

Abbildung zeigt in 75 -facher Vergrößerung an der endostalen Seite des Deckels eine breite Verbindung durch die massive knöcherne Brücke zum neugebildeten Knochen. Dieser überbrückt auf der endostalen Seite den Corticalisdefekt. Der Spalt zwischen Deckel und Corticalis zeigt nur einzelne Artefakte.

3. Glutin als Knochenkleber

Makroskopischer Befund nach zwei Wochen

Die Grenzen der Knochendeckel sind noch gut zu erkennen. In dem Sägespalt sieht man makroskopisch keine Leimreste.

Röntgenologischer Befund nach zwei Wochen

Die Fenstergrenzen sind noch deutlich zu erkennen. Besonders in der ap-Aufnahme sieht man in der Höhe des Knochendeckels endostale und periostale Kallusbildung.

Das Beispiel (Abb. 10) zeigt im seitlichen Strahlengang den etwas verbreiterten aber unscharf abgebildeten Sägespalt. Auf der ap-Aufnahme erkennt man eine Unterbrechung der Corticaliskontur in der Höhe des Fensters. Der Knochendeckel zeigt eine endostale und periostale Knochenauflagerung, die jeweils stärker als die Corticalis ist.

Histologischer Befund nach zwei Wochen

In den Deckeln sind zahlreiche Gefäße angeschnitten. An den Kontaktstellen zum umliegenden neugebildeten Knochengewebe sieht man vereinzelte Resorptionslakunen. Der Spalt zwischen Deckel und Corticalis ist entweder mit gefäßreichem Granulationsgewebe oder mit Geflechtknochen ausgefüllt.

Abb. 10: Zustand zwei Wochen nach der Leimung mit Glutin. In der seitlichen Abbildung ist der Sägespalt durch helle Linien markiert. In der ap-Aufnahme sieht man in Fensterhöhe eine breite Schattenbildung durch endostale und periostale Knochenneubildung.

In der Markhöhle hat sich eine etwa corticalisbreite Schicht aus Geflechtknochen gebildet, die der endostalen Seite der Corticalis aufsitzt. Diese neugebildeten Knochentrabekel zeigen radiäre Anordnung. Periostal sieht man nur geringgradige Ausbildung von Granulationsgewebe oder Geflechtknochen.

Zur Demonstration dieser Befunde dient die Abbildung 11 (120-fache Vergrößerung). Darauf erkennt man in der unteren

Bildhälfte den Knochendeckel mit zahlreichen Gefäßanschnitten. Der im Markraum entstandene jugendliche Geflechtknochen ist direkt mit dem Deckel verwachsen.

Abb. 11: Der Knochendeckel liegt in der unteren Bildhälfte. Vom links abgebildeten Geflechtknochen aus dringt gefäßreiches Granulationsgewebe in den Sägespalt ein.

Von dieser endostalen Knochenneubildung aus dringt gefäßreiches Granulationsgewebe in den Spalt ein. In einem schmalen Abschnitt zeigt es noch engen Kontakt zum Knochendeckel, die übrige Grenzfläche ist durch einen schmalen, artifiziell entstandenen Spalt getrennt.

Makroskopischer Befund nach vier Wochen

Die Corticalisoberfläche ist im Gebiet des Knochenfensters vollkommen glatt. Die Lage des Knochendeckels ist nur noch

durch einen Unterschied des Farbtones der Corticalisoberfläche zu vermuten. Nur in einem Fall ist noch ein Teil des Sägespaltes zu sehen. Dieser ist auch im Querschnitt durch den Knochendeckel und die angrenzende Corticalis nicht mehr zu erkennen.

Röntgenologischer Befund nach vier Wochen

Die Fenstergrenzen sind nur noch abschnittsweise oder aber überhaupt nicht mehr zu erkennen. Die Corticalis zeigt in der Höhe des Knochendeckels eine Verbreiterung durch endostale und periostale Knochenneubildung.

Im Beispiel für diese Gruppe (Abb. 12) sieht man im seitlichen Strahlengang keinerlei Seitendifferenz. In der ap-Aufnahme erkennt man eine Verbreiterung der Corticalis auf das 1,5-fache. Die endostal gebildete Knochenbrücke ist durch eine hell gezeichnete Linie vom Knochendeckel abgegrenzt. Der Knochendekkel ist etwas schmäler als die angrenzende Corticalis.

Histologischer Befund nach vier Wochen

Durch Resorption sind die Deckel auf etwa zwei Drittel der Corticalisbreite verschmälert. Im Vergleich zu den Zwei-Wochen-Präparaten findet man in der Markhöhle weniger neugebildeten Knochen, die periostale Knochenbildung dagegen ist stärker und sehr dicht. Im Spalt liegt Geflechtknochen, der mit dem Knochendeckel und der angrenzenden Corticalis eng verwachsen ist. Man sieht also eine massive knöcherne Verbindung.

Das Beispiel dieser Gruppe ist die Abbildung 13 (120-fache Vergrößerung). Im Spalt liegt dichter neugebildeter Knochen, der zu einer massiven knöchernen Verbindung von Knochendeckel und Corticalis führt.

Abb.12: Zustand vier Wochen nach Leimung mit Glutin. Auf der ap-Aufnahme ist die Corticalis in Fensterhöhe verbreitert.

Abb.13: Dichte Knochenneubildung im Spalt, die zu einer massiven knöchernen Verbindung von Knochendeckel und Corticalis geführt hat.

DISKUSSION

Die Art der Versuche, die an den Kaninchen durchgeführt wurden, kann in das Frakturheilungsschema, das im allgemeinen Teil abgehandelt wurde, nicht eingereiht werden. Der Knochendeckel wird beim Heraussägen vollkommen von seiner Umgebung gelöst, die Blutversorgung abgeschnitten, und anschließend wird er in seine angestammte Umgebung zurückgebracht. Demnach könnte der Knochendeckel am ehesten als autologes Transplantat betrachtet werden. Dabei ist die Silbe "Trans" eigentlich widersinnig, weil die Implantation am selben Ort geschieht. Das generelle Schicksal autologer Corticalis-Transplantate wurde bereits im allgemeinen Teil abgehandelt.

Die Einheilungsvorgänge an einem exakt eingepaßten geometrischen Corticalis-Stück untersuchten bisher nur OLSSON und RIETZ. An der Hundetibia bohrten sie mit Hohlbohrern drei Löcher. Zwei wurden dann durch exakt passende Fragmente wieder verschlossen, der größte der drei Defekte blieb leer. Im Gegensatz zu unserer Arbeit handelte es sich aber um eine wirkliche Transplantation, denn das bei der größeren Bohrung gewonnene Fragment paßte exakt in das kleinere Bohrloch.

Einige Ergebnisse aus dieser Arbeit sollen hier aufgeführt werden, um den Einheilungsvorgang,der von uns beobachtet wurde, besser beurteilen zu können. In der Höhe des leergelassenen Bohrlochs zeigt sich im Markraum bereits nach sieben Tagen eine vom Endost ausgehende zarte Kallusbildung. Nach 14 Tagen (Abb. 14) wächst dieser endostale Kallus gegen den Defekt vor.

Die periostale Reaktion ist gering.

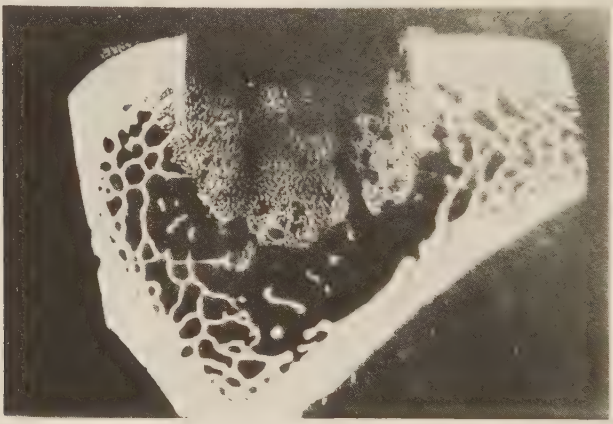


Abb. 14: Endostale Knochenneubildung bei leerem Bohrloch. Abbildung aus der Arbeit von OLSSON und RIETZ. Zustand 14 Tage nach Operation.

Beim nicht geleimten Transplantat überwiegt ebenfalls die Bildung von endostalem Kallus. Durch neugebildeten Knochen wird der Knochendeckel endostal und periostal überbrückt (Abb. 17). Die Ausbildung dieses Brückenkallus ist bei den mit Methyl-Kleber eingeleimten Fragmenten merklich verzögert (Abb. 16).

In unseren histologischen Präparaten zeigt der neugebildete Kallus oft eine radiäre Anordnung. Eine ähnliche Kallusformation hat KÜNTSCHER nach der Einbringung eines sterilen Eisendrahtes in die Markhöhle gefunden.

Neben der Ausbildung von endostalem und periostalem Kallus ist besonders bei der Glutin-Gruppe der Spalt ausgefüllt. Diese

Ausfüllung besteht anfangs aus einem gefäßreichen Granulationsgewebe, das dann rasch zunehmend verkalkt. Dieser Vorgang im Sägespalt ist vergleichbar mit der von WILLENEGGER, PERREN und SCHENK beschriebenen Spaltheilung. Bei dieser wachsen von Periost, Endost und Haversschen Kanälen aus Kapillaren in den Spalt ein. Die Verkalkung erfolgt dann durch primär angiogene Knochenbildung (KROMPECHER). Anschließend wird dieses Spaltgewebe von gerichteten Osteonen durchwachsen. Die Abbildung 15 zeigt diese Art der Frakturheilung im histologischen Bild.

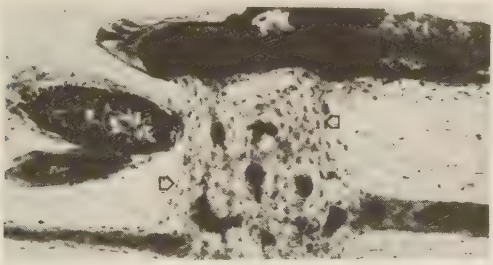


Abb. 15: Histologie der Spaltheilung. Abbildung aus der Arbeit von WILLENEGGER, PERREN und SCHENK. Zustand zehn Wochen nach Osteosynthese beim Hund. Die Osteotomiespalte ist von einem primär knöchernen Regenerat ausgefüllt.

Gelatine-Resorcin-Aldehyd-Kleber

Bei diesem Leim war der Sägespalt auch noch nach vier Wochen mit Leimresten ausgefüllt. Auch im histologischen Präparat lagen vereinzelt braun gefärbte Leimreste im Sägespalt. Diese Braunfärbung des GRA-Klebers im HE-Präparat wurde auch in der

Literatur beschrieben. Periostale Knochenneubildung war nur an einzelnen Stellen zu beobachten und zeigte auch dann nur geringe Ausbreitung (Abb. 3 und 5). Auch an seiner endostalen Seite zeigte der Knochendeckel nach zwei Wochen noch eine völlige Isolation (Abb. 4). Nach vier Wochen erfolgte hier zwar Resorption aber keine knöcherne Verbindung.

Diese Ergebnisse zeigen, daß die Leimschicht in dem beobachteten Zeitraum nicht resorbiert wurde, und die leeren Sägespalten beweisen, daß der Leim durch neugebildetes Knochengewebe nicht durchwachsen werden kann. Die Isolation gegen den Markraum hin läßt sich jedoch durch eine Leimbarriere nicht erklären. Eine toxische Schädigung durch den dünnflüssigen und daher nicht gezielt applizierbaren Aldehyd, die auch in der Literatur beschrieben wurde, könnte dieses Verhalten erklären.

Da auch die Festigkeit der mit dem GRA-Kleber erzielten Verbindung sehr gering ist und zur Fixation der Fragmente nicht ausreicht, ist dieser Kleber zur Leimung von Knochenfragmenten nicht geeignet.

Butyl-Cyanoacrylat-Kleber

Der Spalt zwischen Knochendeckel und angrenzender Corticalis war auch nach vier Wochen noch mit blauer Leimsubstanz ausgefüllt. Diese war jedoch in den histologischen Präparaten nicht mehr zu erkennen. Der Verdacht, daß der Leim im Färbevorgang herausgelöst wird, konnte bestätigt werden. Ein größeres Stück Histoacryl-Polymer wurde nämlich beim Färbevorgang völlig aufgelöst.

Die histologischen Aufnahmen zeigen, daß der Leim nicht von Gewebe durchwachsen werden kann. In den histologischen Präparaten erscheint er als Hohlraum, der von endostalem und periostalem Kallus begrenzt wird (Abb. 7 und 9). Die durch den Leim gebildete Barriere wurde auch von OLSSON und RIETZ beobachtet. Sie vermuten, daß der auf Abbildung 16 erkennbare Spalt eine Folge der Isolation durch den Leim ist. Auf dieser Abbildung, die den Einheilungszustand 120 Tage nach Einleimung mit Methyl-Kleber darstellt, ist der Spalt noch nicht durchgebaut.

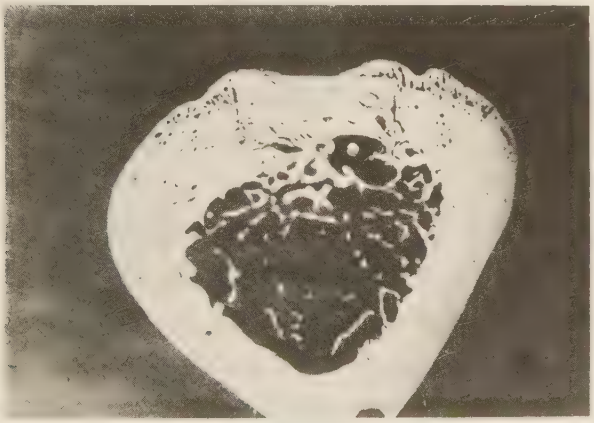


Abb. 16: Mit Methyl-Kleber eingeleimtes Fragment. Abbildung aus der Arbeit von OLSSON und RIETZ. Das 4,4-fach vergrößerte Mikroradiogramm zeigt den Zustand 120 Tage nach Leimung mit Methyl-Kleber. Man sieht die Ausbildung von endostalem und periostalem Brückenkallus, aber der Sägespalt ist noch nicht durchwachsen.

PANI et al haben in Rattenversuchen mit C-14-Monomer nach 154 Tagen eine Aktivität des Methyl-Klebers von 6,6% festgestellt. Nachdem aber die Aktivität des Butyl-Klebers zu diesem Zeitpunkt noch bei 91,7% lag, ist bei diesem von uns verwendeten Kleber noch mit einer entsprechend längeren Isolation zu rechnen, weil der Abbau sehr viel langsamer erfolgt.

Die Menge des gebildeten Kallus ist bei der mit Butyl-Kleber geleimten Gruppe viel stärker als bei der GRA-Gruppe. Die endostale Kallusbildung schwankt nach zwei Wochen zwischen Corticalis-Breite und völliger Ausfüllung der Markhöhle. Nach vier Wochen ist die Ausdehnung der Knochenneubildung in der Markhöhle geringer. OLSSON und RIETZ beobachteten, daß schon früh eine Rückbildung der Kallusmassen einsetzt. Wenn man davon ausgeht, daß die Frakturheilung beim Kaninchen schneller abläuft als beim Hund, ist anzunehmen, daß nach vier Wochen der Höhepunkt der Kallusbildung bereits überschritten ist.

Besonders auffallend bei der Gruppe mit Butyl-Kleber ist jedoch die Art der Ausbildung des periostalen Kallus. Die Dicke der Auflagerung ist ein- bis zweimal so stark wie die Corticalis. Die stärkste Auflagerung liegt in einigen Fällen aber überhaupt nicht im Gebiet des Knochenfensters. Ein Beispiel dafür ist die Abbildung 6, auf der eine massive Kalluswucherung unterhalb des Knochenfensters an der vorderen Tibiakante zu erkennen ist. Diese starke Kallusbildung ist immer mit einer radiären Anordnung der Knochentrabekel verbunden.

Diese massive ortsfremde Kalluswucherung könnte durch Kontakt mit Butyl-Cyanoacrylat-Monomer ausgelöst worden sein. Sie

war bei keinem anderen Leim zu finden..Auch OLSSON und RIETZ haben bei ihren Versuchen in zwei Fällen eine intensive periostale Reaktion beobachtet.

Mit diesem Butyl-Kleber wurde die mit Abstand festeste Fixation erreicht. Diese Feststellung deckt sich mit der Aussage von PIGISCH und GOTTLOB, daß der Butyl-Kleber dem GRF-Kleber an Klebekraft überlegen ist. Die Behinderung der Einteilung ist aber so gravierend, daß die Anwendung dieses Klebers auf diesem Gebiet der Chirurgie unserer Meinung nach nicht indiziert ist. Zu einer ähnlichen Aussage gelangten OLSSON und RIETZ bei der Untersuchung des chemisch verwandten Methyl-Klebers.

Glutin-Kleber

Nach zwei Wochen erkennt man bei dieser Gruppe auf den Röntgenbildern noch den Sägespalt. Im histologischen Präparat ist der Spalt im Gegensatz zu den anderen Gruppen mit gefäßreichem Granulationsgewebe ausgefüllt, das zum Teil schon beginnende Verkalkung zeigt. Dieses Gewebe findet breiten Anschluß an Knochendeckel und Corticalis. Ebenso wie an den Kontaktstellen von endostalem Geflechtknochen und Knochendeckel sieht man Zeichen einer beginnenden Resorption (Abb. 11).

Wie auch die Beobachtungen von OLSSON und RIETZ zeigen, erfolgt die Überbrückung im Anfangsstadium der Einheilung hauptsächlich durch endostale Neubildung von Geflechtknochen mit radiärer Anordnung. Periostal ist die Reaktion gering. Nach zwei Wochen ist der Einheilungsprozess schon so weit fortge-

schritten wie bei keiner anderen Versuchsgruppe. Der Leim scheint dabei die knöcherne Einheilung keinesfalls zu behindern.

Nach vier Wochen ist das Knochenfragment schon weitgehend eingeheilt. Auf dem Querschnitt durch die Corticalis in der Höhe des Knochenfensters ist dieses von der angrenzenden Corticalis nicht mehr zu unterscheiden. Bei der histologischen Untersuchung sieht man die Ausfüllung des Sägespaltes durch eine dichte Knochenneubildung (Abb. 13).

Die Corticalis-Oberfläche ist makroskopisch vollkommen glatt. Mikroskopisch sieht man, daß die Corticalis-Oberfläche von einer schmalen Schicht aus kompaktem Knochen überdeckt wurde. Ebenso wie beim Butyl-Kleber ist die Menge des in der Markhöhle gebildeten Geflechtknochens nach vier Wochen geringer als bei der Zwei-Wochen-Gruppe. Nach vier Wochen zeigt sich also bereits ein erstaunlich fortgeschrittener Grad der Einheilung. Dieser hohe Einheilungsgrad wird beim Vergleich der Abbildung 13, die den Zustand 28 Tage nach Leimung mit Glutin darstellt, mit der Abbildung 17, die den Zustand 40 Tage nach Einbringung des Fragments ohne Leim zeigt, besonders deutlich.

Mit dem Glutin-Kleber erzielten wir mit Abstand die besten Resultate. In keinem Fall wurde die Einheilung durch die Leimsubstanz verhindert. Die Festigkeit der Leimung ist allerdings so gering, daß keine Fixierung der Fragmente eintrat. Die klinische Anwendung des Glutins zur Einleimung ist daher nicht möglich. Eine Förderung der Einheilungsgeschwindigkeit ist

allerdings denkbar, eine Aussage könnte aber erst nach Kontrollversuchen gemacht werden. Auf jeden Fall sind die mit dem Glutin-Kleber erzielten Ergebnisse eine Ermutigung, neue, artverwandte Leimsubstanzen zu erproben, mit denen dann vielleicht auch eine ausreichende Fixierung der Fragmente erreicht werden könnte.

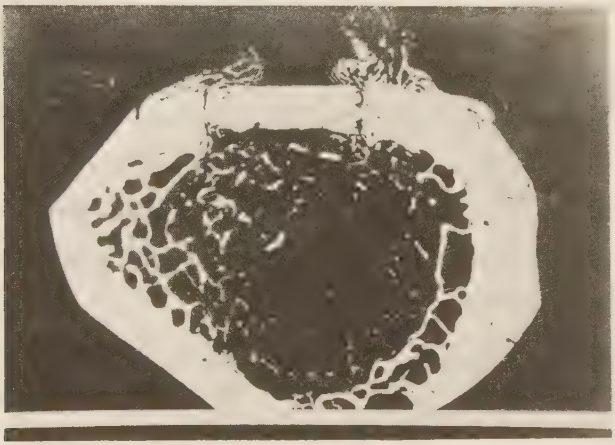


Abb. 17: Knochendeckel ohne Leim. Abbildung aus der Arbeit von OLSSON und RIETZ. Die Mikroradiographie zeigt in 4,5-facher Vergrößerung den Zustand 40 Tage nach der Operation. Der Spalt zwischen Knochendeckel und Corticalis ist noch nicht überbrückt.

ZUSAMMENFASSUNG

Im Tierversuch wurden die Einheilungsvorgänge nach der Einleimung eines Knochenfragmentes in die Kaninchen-Tibia untersucht. Zur Klebung verwendeten wir drei verschiedene Leimsubstanzen: Einen Gelatine-Resorcin-Aldehyd-K eber. Derselbe Kleber wurde bereits mit einer anderen Aldehyd-Komponente in experimentellen Arbeiten geprüft. Als zweite Leimsubstanz verwendeten wir einen Butyl-Cyanoacrylat-Kleber, der bereits auf vielen Gebieten der Chirurgie Anwendung gefunden hat. Als dritte Substanz prüften wir einen neuentwickelten Glutin-Kleber, der in diesen Versuchen erstmals angewendet wurde.

Den Einheilungsgrad prüften wir nach zwei und nach vier Wochen durch makroskopische Beschreibung, Röntgenbild und histologische Untersuchung.

Der Gelatine-Resorcin-Aldehyd-Kleber hat sich sowohl von der Klebekraft her als auch durch seine hemmende Wirkung bei der Fragmenteinheilung als untauglich erwiesen. Nur mit dem Butyl-Cyanoacrylat-Kleber erreichten wir eine Festigkeit, die zur Fixation des Fragmentes ausreichte. Durch seine isolierende Wirkung wurde aber die organische Einheilung des Fragmentes verhindert. Die mit Glutin geklebten Fragmente zeigten die beste Einheilungstendenz. In sämtlichen Fällen beobachteten wir organischen Einbau des Fragmentes. Eine ausreichende Fixation des Fragmentes durch den Glutin-Kleber konnte aber während der Operation nicht beobachtet werden.

LITERATURVERZEICHNIS

ALLGÖWER, M.: Osteosynthese und primäre Knochenheilung. Langenbecks Arch. Klin. Chir. 308 (1964) 423

ALLGÖWER, M.;PERREN, S.; RUEDI,Th.: Biophysikalische Aspekte der normalen und der heilenden Knochencorticalis. Langenbecks Arch. Klin. Chir. 328 (1971) 109

AXHAUSEN, W.: (zit. bei Schweiberer)

BASSET, L.: Current concepts of bone formation. J. Bone Jt. Surgery 44 A (1962) 1217

BECK, H.: Kunststoffklebung mit Cyanoacrylaten an Sehnen und Knochen. Langenbecks Arch. Klin. Chir. 316 (1966) 563

BEDACHT, R.: Knochenbruchbehandlung und Knochenbruchheilung. Fortschr. Med. 89 (1971) 407

BIRCHER, J.; NIGST,H.: Erfahrungen mit Araldit im Tierexperiment. Langenbecks Arch. Klin. Chir. 304 (1963) 930

BLOCK, W.: Die normale und gestörte Knochenbruchheilung. Neue Deutsche Chirurgie 62 Stuttgart: Enke 1940

BRAUNWALD, N. S.; GAY, W.; TATOOLES, C. J.: Evaluation of crosslinked gelatin as a tissue adhesive and hemostatic agent: An experimental study. Surgery 59 (1966) 1024

BROWNSTEIN, P.; WOLFARTH, C.; MATSUMOTO, T.: Tensile strength of isobuthyl cyanoacrylate tissue adhesive. The American Surgeon 37:6 (1971)

BÜRKLE de la CAMP, H.: Die therapeutischen Ergebnisse zweier Fälle mit Kunsstoffbehandlung von Frakturen des wachsenden Knochens nach Ablauf von fünf Jahren. (Stellungnahme) Zbl. Chir. 88 (1963) 1262

CONTZEN, H.: Begründete Anwendungsmöglichkeiten für klebende Autopolymerisate. Langenbecks Arch. Klin. Chir. 316 (1966) 560

CONTZEN, H.: Der derzeitige Stand der Gewebevereinigung durch klebende Autopolymerisate. Med. Mitt. (Melsungen) 42 (1968) 7

COOVER, H.Jr.; JOYNER, F. SHEARER, N.Jr.; WICKER, T.Jr.: Chemistry and performance of cyanoacrylate adhesives. Spe J. 1959

DANIS, R.: (zit. bei Willenegger)

DUTTON, J.; YATES, P.O.: An experimental study of the effects of a plastic adhesive; methyl-2-cyanoacrylate monomer in various tissues. J. Neurosurg. 24 (1966) 876

ECKE, H.: Die Transplantation der Epiphysenfuge. Stuttgart: F. Enke 1967

FAUL, P.: Untersuchungen zum Ersatz der chirurgischen Naht durch Kleben (Butyl-Cyanoacrylat). Dissertation München 1966

FLEISCH, H.: Physiologie und Biochemie der Knochenbildung. Klin.Wschr. 44 (1966) 360

GANZ, R.; BRENNWALD, J.; HUNTER, W.; PERREN,S. M.: The recovery of medullary circulation after osteotomy and internal fixation of the rabbit tibia. Europ. Surg. Res. 2, 106 (1970)

GEISER, M.: Zur Pathophysiologie der Frakturheilung. Die Frakturheilung im Röhrenknochen bei genau adaptierten Fragmenten. Eine experimentelle Studie an der unteren Hälfte der Kaninchentibia. Arch. orthop. Unfall-Chir. 51, (1959) 201

GIBEL, W.; GUMMEL, H.: Über die gegenwärtigen Möglichkeiten einer Anwendung von Gewebeklebstoffen in der Chirurgie. Dtsch. Ges.-wesen 23 (1968) 577

GLIMCHER, M. J.; KRANE, S. M.: Studies of the interaction of collagen and phosphate. The nature of inorganic orthophosphate binding Oxford: Blackwell Sci. Pub. 1962.

GOTTLOB, R.; BLÜMEL, G.: Über Gefäßwandveränderungen nach Einwirken von Alkylcyanoacrylat-Klebern.
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 317 (1967) 110

HEALEY, J. E.: Experiences with plastic adhesive in the nonsutur repair of body tissues.
Am. J. Surg. 109 (1965) 416

HEDRI A.: Ein neues Prinzip der Osteosynthese.
Arch. f. klin. Chirurgie 167 (1931) 145

HEISS, W.: Gewebeklebstoffe; Applikationen, Eigenschaften und Anwendungsmöglichkeiten.
Med. Mitt. (Melsungen) 42 (1968) 11

HEISS, W.; DAUM, R.: Zur Blutstillung an parenchymatösen Organen durch Gewebeklebstoffe.
Pädiat. Prax. 10 (1971) 605

HEISS, W.; FAUL, P.; PICHLMAIER, H.: Nahtlose Testhautverpflanzung mit einem neuartigen Gewebeklebestoff.
Z. Immunitätsforsch. 129 (1965) 288

HEISS, W.; GUTHY, E.; BECKER, H.: Experimentelle Untersuchungen zum Ersatz der chirurgischen Naht durch Klebstoff.
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 308 (1964) 793

HEISS, W.; GUTHY, E.; FAUL, P.: Vergleichende Untersuchungen zur Reißfestigkeit mit Klebstoffen verschlossener Wunden.
Symposium Klebstoffe in der Chirurgie, Wien. Med. Akad., Wien 1967 (Vortrag)

HELLNER, H.: Frakturen und Luxationen.
Lehrbuch der Chirurgie
Thieme Stgt. 1970 S.766

HERRMANN, K. O.: Die therapeutischen Ergebnisse zweier Fälle mit Kunststoffbehandlung von Frakturen des wachsenden Knochens nach Ablauf von fünf Jahren.
Zbl. Chir. 88 (1963) 1258

HERRMANN, L.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frakturheilung bei unterschiedlichem Behandlungsmodus.
Acta biol. med. Ger. 20 (1968) 845

HÖVELS, O.: Stoffwechsel des Knochens. In: SCHMITT-OPITZ: Handbuch der Kinderheilkunde. Bd. 6 S.43 Springer 1967

HUTZSCHENREUTER, P.; PERREN, S. M.; STEINEMANN, S.: Some effects of rigidity of internal fixation on the healing pattern of osteotomies. Injury 1 (1969) 77

KAISER, E.; STOCKINGER, L.: Morphologie und Biochemie des Bindegewebes. Mchn. Med. Wschr. 113 (1971) 321

KROMPECHER, S.: Die Beeinflußbarkeit der Gewebsdifferenzierung im Periost mit besonderer Rücksicht auf die Ergebnisse der Transplantation. Verh. anat. Ges., Erg.-Heft zu Bd. 105 (1958) ; Anat. Anz. 1959, 174

KÜNTSCHER, G.: Das Kallus-Problem Stuttgart, Ferdinand Enke Verlag 1970

LEEMANN, R. A.; JENNY, M.: Tierexperimentelle Erfahrungen mit "Ostamer" zur Frakturleimung. Helv. chir. Acta 31 (1961) 484

LEHMANN, R. A. W.; HAYES, G. J.; LEONARD, F.: Toxicity of alkyl 2-cyanoacrylates. I. Peripheral nerve. Arch. Surg. 93 (1966) 441

LEHMANN, R.A.W.; WEST, R.L.; LEONARD, F.: Toxicity of alkyl 2-cyanoacrylates. II. Bacterial growth. Arch. Surg. 93 (1966) 447

LEMPERLE, G.; KÖHNLEIN, H. E.; LINDENMAIER, H. L.: Tierexperimentelle Untersuchungen mit einem neuen Gelatine- Resorcin-Formaldehyd-Klebstoff. Internationales Symposium Wien 1967 Klebstoffe in der Chirurgie Verl. der Wiener Med. Akademie Wien 1968 S.21

LEXER, E.: (zit. bei Vittali)

LICK, R. F.; BRÜCKNER, W.; DIETRICH, K.F.: Zum nahtlosen Wundverschluss durch Kleben. Histomorphologische Befunde. Med. Klinik 62 (1967) 321

LIGHTERMANN,I.; FARRELL, J. J.: Treatment of experimentally induced mandibular fractures with plastic polymers. Surg. Forum 13 (1962) 466

LINZENMAYER — (zit. bei Heiss)

MAATZ, R.: — Der Tierspan in der Knochenbank. Dtsch. med. J. 8 (1957) 190

MACOOMB, R. K.; HOLLENBERG, C.; ZINGG, W.: — Polyurethan foam (ostamer): its use in experimental animals and in the investigation of tissue reactions. Surgical Forum 11 (1960) 454

MANDARINO, M. P.: — The use of polyurethane polymer (ostamer) in fractured and diseased bones. Surg. Clin. N. Amer. 40 (1960) 243

MATSUMOTO, T.; PANI, K.; HEISTERKAMP, C. A.; HAMIT, H. F.: — Comperative study of cyanoacrylate and cross-linked gelatin compound in hemostasis of anticoagulated wound. Military Medicine 134, 2 (1969) 98.

McLEAN, F. C.; URIST, M. R.: — (zit. bei Hövels)

MOHR u. NOTHDURFT: — (zit.bei Contzen)

MÜLLER, M. E.: — Ostamer und Palacos in der Knochenchirurgie. Langenbecks Arch. Klin. Chir. 304 (1963) 934

MÜLLER, M. E.; ALLGÖWER, M.; WILLENEGGER, H.: — Technik der operativen Knochenbruchbehandlung. Springer, Heidelberg 1963

MÜNZENBERG, K. J.: — Die Bedeutung der Matrix, insbesondere des Kollagens, bei Knochentransplantationen. Arch. orthop. Unfall-Chir. 64 (1968)111

NELSON, R. A.; BANITT, E.; KOAM,D.; HARRINGTON, J.; ROBERTSON, J.; BUELOW,J.: — A new fluoralkyl cyanoacrylate surgical adhesive. Arch. Surg. 100 (1970) 295

NEUBERGER, A.: — Stoffwechsel von Kollagen unter normalen Bedingungen. Symp. Soc. Exp. Biol. 2 (1955) 72

NEUMAN, W. F.; NEUMAN,M. W.: — The chemical dynamics of bone mineral. The University of Chicago Press 1958

NIGST, H.; WAGENER, H.; BIRCHER, J.; ZUPPINGER, P.; — Industrielle Gießharze in der Knochenchirurgie. Dtsch. med. Wschr. 85 (1960) 658

OLSSEN, S. T.; RIETZ, K. A.: — Polymer osteosynthesis; an experimental study with methyl-2-cyanoacrylate in bone grafting. Acta Chir. Scand. Suppl. 367 (1966)

OPPENHEIMER, B. S.: (zit. bei Contzen)

PANI, K.; GLADIEUX, G.; KULKARNI, R. K.; BRANDES, G.; LEONARD,F.: The degradation of n-butyl alpha cyanoacrylate tissue adhesive. Surgery 63 (1968) 481

PERREN, S.; HUGGLER, A.; RUSSENBERGER,A.; ALLGÖWER, M.; MATHYS,R.; SCHENK, R.; WILLENEGGER, H.; MÜLLER, M.: The reaction of cortical bone to compression. Acta Orthop. Scand. Suppl. 125 (1969) 17

PFEIFFER, W.: Kleben von Körpergewebe.(Notizen vom ersten internationalen Symposium über Klebstoffe in der Chirurgie). Ärztl. Prax. 19 (1967) 3238

PIGISCH, E.; GOTTLOB, R.: Vergleichende Untersuchungen zur Histotoxizität eines Butyl-2-Cyanoacrylates und eines GRF-Klebers. Z. Exper. Chirurgie 3 (1970) 243

QUIGLEY, T. B.: The present status of plastic polymers in fracture treatment. Surgery, Gynecology and Obstetrics (June 1962)

RAHN, B.; GALLINARO, P.; BALTENSPERGER, A.; PERREN, S. M.: Primary bone healing. An experimental study in the rabbit. Bone Jt. Surg.(Brief note) June 1971

REDLER, J.: Chemical osteosynthesis. Am. J. Surg.(1960) 99 S. 730

REYNOLDS, R. C.; FASSETT, D. W.; ASTILL, B.; CASARETT,L.: Absorption of methyl-2-cyanoacrylate-2-14C from full thickness skin incisions in the guinea pig and its fate in vivo. J. Surg. Res. 6 (1966) 132

ROUX, W.: (zit. bei Hellner)

RÜEDI, Th. P.; ANDREW, C.; BASSETT, L.: Repair and remodelling in millipore isolated defects in cortical bone. Acta anat. 68 (1967) 509

SCHENK, R.; WILLENEGGER, H.: Zum histologischen Bild der sogenannten Primärheilung der Knochenkompacta nach experimentellen Osteotomien am Hund. Experienta 19 (1963) 593

SCHEUBA, G.: Die Osteosynthese mit dem Kunstharz Palacos. Chirurg 37 (1966) 506

SCHÖNBACH, G.: Verzögerte Knochenbruchheilung nach Klebung. (Aussprache) Langenbecks Arch. Klin. Chir. 316 (1966) 572

SCHRAMM, W.: Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen über die Transplantation autoplastischer Spongiosa. H. Unfallheilkunde 104.Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970

SCHWEIBERER, L.: Experimentelle Untersuchungen von Knochentransplantaten mit unveränderter und mit denaturierter Knochengrundsubstanz. H. Unfallheilkunde 103, 1970

SCHWEIBERER, L.: Der heutige Stand der Knochentransplantation. Chirurg 42 (1971) 252

SELVERSTONE, B.; RONIS, N.: (zit. bei Lick)

SOLHEIM, K.: Biophysical and biochemical studies of healing fractures. With special reference to the glycosaminoglycans. Dissertation Uppsala 1966

STICKL ; MUNZ : (zit. bei Heiss)

STRICKER, H.: Der monomere Cyanoacrylsäurebutylester, seine polymerisationskinetische Charakterisierung und die Entwicklung eines Präparates zur chirurgischen Wundklebung. Arch. Pharm. 300 (1967) 289

THOMPSON, F. R.; SEZGIN, A.: An ostamer study in rabbits leading to its use or misuse in humans. J. Bone Jt. Surg. 42 (1960) 877

VITTALI, H. P.: Die biologischen Grundlagen der Knochentransplantation. Z. Orthop. 99 (1965) 146

WILLENEGGER, H.; SCHENK, R.; BANDI, W.: Die Anwendung von Leimsubstanzen in der Knochenchirurgie. Med. Mitt. (Melsungen) 37 (1963) 2487

WILLENEGGER, H.; PERREN, S.; SCHENK, R.: Primäre und sekundäre Knochenbruchheilung. Chirurg 42 (1971) 241

WOODWARD, S. C.; HERRMANN, J.; CAMERON, J. L.; BRANDES, G.; PULASKI, E.; LEONARD, F.: Histiotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesive in the rat. Ann. Surg. 162 (1965) 113

YOUNG, J.; MEDOWAR, P.: (zit. bei Lick)

ZINGG, W.: Zur Frakturenbehandlung mit "Knochenleim". Schweiz. med. Wschr. 90 (1960) 1016

LEBENSLAUF

Name:	Gerhard Fritz Bueß
geboren am:	10. April 1948
Geburtsort:	Merklingen, Kreis Leonberg
Eltern:	Gertrud und Paul Bueß
Schule:	1954 Volksschule Merklingen 1958 Johannes-Kepler-Progymnasium, Weil der Stadt 1964 Albert-Schweitzer-Gymnasium, Leonberg 1966, Oktober: Abitur
Studium:	WS 1966/67 Chemie, Universität Tübingen SS 1967 Beginn des Medizinstudiums in München April 68 Naturwissenschaftliche Vorprüfung Sept. 69 Ärztliche Vorprüfung

Zur Zeit stehe ich im Medizinischen Staatsexamen, das voraussichtlich am 21. Dezember dieses Jahres beendet sein wird.

München, im Oktober 1972

DANKSAGUNG

Bei Herrn Privatdozent Dr. R. Bedacht bedanke ich mich für die Überlassung des Themas.

Herrn Professor Dr. Dr. R. Zenker, dem Direktor der Chirurgischen Klinik der Universität München, gilt mein Dank für die Möglichkeit, an seiner Klinik experimentell zu arbeiten.

Besonders wertvoll war die Hilfe von Herrn Professor Dr. A. Schauer und seinem Assistenten, Herrn Dr. E. Kunze, bei der Auswertung der histologischen Präparate. Bei der Herstellung und Färbung der histologischen Schnitte wurden wir von Frau R. Calvör, Frau R. Polt und Frau H. Vondracek in stets freundlicher Weise unterstützt.

Herrn Obermedizinalrat Dr. M. Wilhelm danke ich für seine Hilfe bei der Beschreibung der Röntgenbilder.

Die bakteriologischen Abstriche überprüften Frau J. Kiefel und Frau H. Kuprian. Die Röntgenbilder wurden von der Röntgenologischen Abteilung der Chirurgischen Klinik angefertigt.

Besonders angenehm war die Zusammenarbeit mit Herrn Wiesner, dem Tierpfleger.

Allen nicht genannten Personen, die mich bei der Arbeit unterstützt haben, gilt selbstverständlich auch mein herzlicher Dank.